Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Wasserstoffionenkonzentration von Erythrozyten im Capillarblut bei Gesunden und Kranken mit Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jost Kömpf
aus Stuttgart

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0071

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Wasserstoffionenkonzentration von Erythrozyten im Capillarblut bei Gesunden und Kranken mit Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jost Kömpf
aus Stuttgart

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. J. Hirschmann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Kaufmann (Professor Dr. Dr. h.c. H.E. Bock)
2. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Betz

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	METHODIK	3
2.1	Beschreibung der Methode	3
2.2	Differenzen zwischen den pH-Werten von Plasma und Vollblut in derselben Blutprobe	4
2.3	Änderungen des pH-Wertes von haemolysierten Erythrozyten während der Messung	5
2.4	Genauigkeit der pH-Bestimmungen	7
3.	ERGEBNISSE	8
3.1	Werte von Gesunden (Kontrollversuche)	8
3.2	Aktuelle Reaktion in Erythrozyten bei Störungen des Säure-Basen-Haushaltes	9
3.21	Vergleich der intraerythrozytären pH-Werte zwischen Gesunden und Kranken mit kompensierten Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes	10
3.22	Vergleich der intraerythrozytären pH-Werte zwischen Kranken mit dekompensierten Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes	11
3.23	Metabolische Azidosen und Alkalosen	15
3.24	Respiratorische Azidosen und Alkalosen	19
3.241	Vergleich zwischen akuten und chronischen Hyperkapnien	23
3.25	Extreme Störungen des Säure-Basen-Haushaltes	24

Seite

3.3 Das Reaktionsgefälle zwischen Plasma und Erythrozyten als Funktion des Plasma-pH 25

3.4 Geschwindigkeit der Wasserstoffionenverschiebung 27

3.5 In Vitro-Versuche 29

4 DISKUSSION 33

4.1 Anmerkungen zur Methodik 33

4.2 Verschiedene pH-Werte im Vollblut und Plasma derselben Blutprobe 34

4.3 An Gesunden ermittelte Ergebnisse 37

4.4 Ergebnisse von Kranken mit Störungen des Säure-Basen-Haushaltes 39

5 ZUSAMMENFASSUNG 46

Literaturverzeichnis 48

1. EINLEITUNG

WARBURG (51) hielt die Kenntnis der aktuellen Reaktion von Erythrozyten für eine Frage von größtem Interesse, da hieraus Analogieschlüsse zu anderen Körperzellen gezogen werden könnten, wenn ähnliche Faktoren die Differenz zwischen der aktuellen Reaktion von Zellen und Serum bestimmten. Seither wurde mehrfach über Bestimmungen des pH-Wertes von Erythrozyten berichtet. So wurden grundlegende Untersuchungen über diese Frage zum Beispiel von VAN SLYKE et al. (48 und 49), DILL et al. (15), DEANE and SMITH (14), NISHIDA ETSURO (33) und BUBNOFF und RIECKER (8) durchgeführt. GLEICHMANN, STUCKRAD und ZINDLER (23) fanden auf Grund experimenteller Untersuchungen, daß sich die Erythrozyten in Bezug auf den Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt wie andere Körperzellen verhalten. Von GOLDRING et al. (24) wurde auf die hervorragende Rolle der intrazellulären Reaktion bei der Regulation der Ventilation hingewiesen. Der Quotient aus Sauerstoffdruck und pH-Differenz drückt nach HILPERT et al. (26) die Bedeutung des zellulären pH-Wertes für den BOHR-Effekt aus. Von BROMBERG et al. (6) wurden interessante Veränderungen des Erythrozyten-pH bei der familiären Kugelzellenanaemie beschrieben.

Direkte Bestimmungen der Wasserstoffionenkonzentration in Erythrozyten sind von verschiedenen Autoren durchgeführt worden. (VAN SLYKE et al. (48), NISHIDA ETSURO (33), DEANE and SMITH (14), v. BUBNOFF und RIECKER (8), BATTAGLIA et al. (4), HILPERT et al. (26), SOMMERKAMP und BOMKE (42), GLEICHMANN et al. (22). Als Substrat wurde dabei das haemolysierte Erythrozytensediment venösen oder arteriellen Blutes benutzt. Haemolyse erfolgte mit Hilfe von Kälte (DEANE and SMITH (14), Äther (v. BUBNOFF und RIECKER (8), Saponin (SOMMERKAMP und BOMKE (42) oder mechanischer Verfahren (GLEICHMANN et al. (22). Die Wahl des Haemolyseverfahrens war ohne wesentlichen Einfluß auf das Ergebnis der pH-Messung.

Mit Hilfe der Mikromethode von ANDERSEN, ENGEL, JØRGENSEN und ASTRUP (2) ist es möglich geworden, pH-Messungen auch im Kapillarblut vorzunehmen. Dieses Vorgehen hat den Vorzug, daß die Messungen in kurzen Abständen durchgeführt, und somit rasche Änderungen erfaßt werden können. Die seither mit dieser Methode vorgenommenen Untersuchungen beschränkten sich auf Vollblutanalysen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wasserstoffionenkonzentration von Erythrozyten und Plasma im Kapillarblut getrennt zu bestimmen, um Anhaltspunkte für das Verhalten des Reaktionsgefälles zwischen Plasma und Erythrozyten bei Gesunden und Kranken mit Störungen des Säure-Basen-Haushaltes zu gewinnen. Die klinischen und experimentellen Untersuchungen sollen besonders darüber Aufschluß geben, erstens, ob das Reaktionsgefälle bei azidotischer und alkalotischer Stoffwechsellage in charakteristischer Weise verändert ist, zweitens, mit welcher Geschwindigkeit sich die pH-Differenz bei raschen Änderungen der aktuellen Reaktion des Blutes einstellt, und drittens, wie diese Befunde gedeutet werden können.

2. METHODIK

2.1 BESCHREIBUNG DER METHODE

Im Kapillarblut wurden die pH-Werte des Vollblutes, des Plasma und des kältehaemolysierten Erythrozytensedimentes direkt, elektrometrisch gemessen; die Werte für den Kohlendioxyddruck (pCO_2 in mm Hg) und die Standardbikarbonatkonzentration des Vollblutes wurden indirekt, nomographisch, nach dem von ANDERSEN, ENGEL, JØRGENSEN und ASTRUP (2) beschriebenen Verfahren, ermittelt. Alle Messungen erfolgten mit dem Gerät von "Radiometer Copenhagen", Typ AME 1. Die technische Durchführung der Vollblutanalysen richtete sich genau nach den Angaben der oben genannten Autoren. Diese Richtlinien galten im Wesentlichen auch für Blutgewinnung und Meßvorgang bei der Bestimmung von pH-Werten in Plasma und Erythrozytensediment des Kapillarblutes:

Blutabnahmen erfolgten streng anaerob mit heparinisierten Glaskapillaren (60 mikrol.) am hyperämisierten Ohrläppchen, seltener an der Fingerbeere des Patienten. Zunächst wurde das Ohrläppchen mit Finalgon®-Salbe eingerieben und abgewartet, bis der Patient Brennen angab, und die Blutfülle sichtbar wurde. Die Spitze des Haemostilettes wurde bis zum Griff in den mit Desinfektionsalkohol gereinigten und getrockneten Rand des Ohrläppchens eingestochen und das Blut, nach Verwerfen der ersten Tropfen, beim Hervorquellen in Kapillaren aufgefangen. Quetschbewegungen am Punktionsort wurden möglichst vermieden. Wiederholtes, gründliches Abwischen des Ohrläppchens mit einem trockenen Tupfer erwies sich als nützlich. Die gefüllten Kapillaren wurden sofort nach der Abnahme mit Plastilin verschlossen und deren Inhalt mittels des eingeführten Eisenstäbchens durchgemischt. Für die Bestimmung der pH-Werte von Plasma und Erythrozyten waren, abhängig vom Haematokritwert, mindestens 2, höchstens 6 Kapillaren not-

wendig. Diese Zahl reichte für Doppelbestimmungen des Erythrozyten-pH aus. Die Kapillaren wurden am achsenfernen Ende durch selbst hergestellte, plastilingefüllte PVC-Hütchen, am achsennahen Ende durch eine 3 - 4 mm lange Paraffinplombe (Paraffinum subliquidum DAB 6) verschlossen, der Inhalt noch einmal durchmischt und bei 38° C (= Meßtemperatur) 10 Minuten lang zentrifugiert (3000 U/Min.). Unmittelbar danach wurden Plasmaanteil und Sedimentanteil getrennt, der pH-Wert des Plasma gemessen, die oberste, leukozytenreiche Schicht verschlossen und 10 Minuten lang in der Tiefkühltruhe bei -30° C gefroren. Hierdurch kam es zur vollständigen Kälte-Haemolyse. Der gefrorene Sedimentanteil wurde vor dem Einsaugen in die Meßkapillare des pH-Meters rasch manuell aufgetaut und angewärmt. Nach jeder Messung wurde die Meßkapillare mit physiologischer Kochsalzlösung und Aqua destillata durchgespült und eine Eichung vorgenommen.
Mit der beschriebenen Methode wurden im Vollblut, im Plasma und in haemolysierten Erythrozyten pH-Werte gemessen, die aus methodischen Gründen nicht mit den aktuellen Werten übereinstimmen. Streng genommen dürfen die folgenden Meßergebnisse lediglich als Zahlenwerte einer Aciditäts-Alkalitäts-Skala aufgefaßt werden, die zu dieser Methode gehört (vergleiche Diskussion Kapitel 4.2 und 4.3).

2.2 DIFFERENZEN ZWISCHEN DEN pH-WERTEN VON PLASMA UND VOLLBLUT IN DERSELBEN BLUTPROBE

Von 50 Messungen waren die pH-Werte von Plasma und Vollblut in 2 Fällen gleich groß. Siebenmal wurden im Plasma niedrigere pH-Werte gemessen: Im Mittel um 0.009 pH-Einheiten (Extrembereich: 0.001 - 0.015 pH-Einheiten).

41 Werte lagen höher als im Vollblut: Im Mittel um 0.009 ± 0.007 pH-Einheiten. Die Summenprozentverteilung dieser Differenzen ergab folgende Häufigkeiten:

Differenzen bis	Summenhäufigkeit
0.005 pH-Einheiten	26,8%
0.010 "	61,0%
0.015 "	75,5%
0.020 "	95,5%
0.025 "	100,0%

pH-Differenzen verschiedener Größenordnung wurden auch beobachtet, wenn pH-Werte im Vollblut gleich waren. Bei 10 verschiedenen Messungen, in denen der pH-Wert des Vollblutes 7.40 betrug, kamen Differenzen von 0.005 bis 0.025 pH-Einheiten vor. Wegen der Unterschiedlichkeit der Differenzen zwischen pH-Werten von Plasma im Vollblut erschien es sinnvoller, pH-Differenzen zwischen Vollblut und Erythrozyten als Maß für den Konzentrationsgradient zwischen Erythrozyten und "Plasma" zu verwenden.

2.3 ÄNDERUNGEN DES pH-WERTES VON HAEMOLYSIERTEN ERYTHROZYTEN WÄHREND DER MESSUNG

Bei Bestimmungen der aktuellen Reaktion von Plasma und Vollblut erreichte die pH-Anzeige innerhalb von 15 Sekunden einen konstanten Wert. Der endgültige pH-Wert von haemolysierten Erythrozyten dagegen konnte erst 75 Sekunden nach Meßbeginn abgelesen werden.

In einer Stichprobe von 10 Messungen lagen die Endwerte um 0.03 ± 0.01 pH-Einheiten höher als die Ausgangswerte. Diese Differenz ist statistisch hochsignifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0.005).

Tabelle 1 und Abbildung 1 geben Größenordnung und zeitlichen Ablauf der beobachteten pH-Änderungen beim Meßvorgang wieder. Abbildung 1 zeigt die relativen zeitlichen pH-Änderungen gegenüber den Ausgangswerten.

Tabelle 1

Änderungen des angezeigten pH-Wertes von haemolysierten Erythrozyten innerhalt von 75 Sekunden.

Mittelwerte ($\bar{X}$) und Varianzen (sx_i) von 10 Messungen.

Ausgangswert	7.106 ± 0.020
nach 15 Sekunden	7.122 ± 0.020
nach 30 Sekunden	7.130 ± 0.022
nach 45 Sekunden	7.134 ± 0.021
nach 60 Sekunden	7.136 ± 0.020
nach 75 Sekunden	7.136 ± 0.020

Relative Zunahme von pH-Werten haemolysierter Erythrozyten während der Messung
Mittelwerte mit Standardabweichungen. n=10.

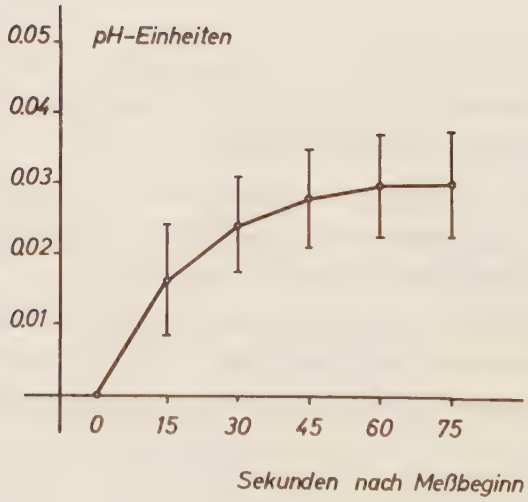

Abb. 1

Zwischen pH-Gruppen von 0 bis 60 Sekunden bestehen signifikante Unterschiede (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0.001).

Die pH-Werte nehmen nicht gleichmäßig zu; der pH-Zuwachs um 0.015 ± 0.018 pH-Einheiten innerhalb der ersten 15 Sekunden beträgt die Hälfte des Gesamtzuwachses von 0.030 ± 0.007 pH-Einheiten in 75 Sekunden. Innerhalb der ersten 45 Sekunden verläuft die pH-Zeitkurve exponentiell und nähert sich dann schnell dem Endwert.

2.4 GENAUIGKEIT DER pH-BESTIMMUNGEN

Um einen Überblick über die Genauigkeit der durchgeführten pH-Bestimmungen zu erhalten, wurden aus 35 Beobachtungen, in denen pH-Werte von Vollblut, Plasma und Erythrozyten dreifach gemessen worden waren, Mittelwert und Varianz der durchschnittlichen quadratischen Abweichungen der Einzelwerte vom jeweiligen Mittelwert errechnet.

Für pH-Werte in Erythrozyten ergaben sich Varianzen von 0.007 pH-Einheiten (sx_i = 0.003), für pH-Werte im Plasma solche von 0.005 pH-Einheiten (sx_i = 0.003), und pH-Werte im Vollblut wichen durchschnittlich um 0.006 (sx_i = 0.004) pH-Einheiten vom Mittelwert ab. Deshalb war es notwendig, für pH-Bestimmungen zumindest Doppelmessungen durchzuführen und die Angabe des pH-Wertes auf zwei Kommastellen zu beschränken.

Die pH-Werte im Plasma und im Erythrozyten-Haemolysat wurden nach einer Zentrifugationsdauer von 10, 20 und 30 Minuten gemessen. Bei 4 Blutproben nahm der Plasma-pH nur in einem Fall um 0.01 pH-Einheiten innerhalb von 20 Minuten ab. Sonst blieben die pH-Werte konstant. Die Erythrozyten-pH-Werte hatten nach 20 Minuten um durchschnittlich 0.025 - und nach 30 Minuten um durchschnittlich 0.04 pH-Einheiten gegenüber dem 10 Minuten-Wert abgenommen. Diese Abnahme war statistisch signifikant (p = 0.001).

3. ERGEBNISSE

Ein Teil der in den Abschnitten 3.1 und 3.2 dargestellten Ergebnisse wurde 1967 von KAUFMANN, KÖMPF und DÜRR (27) mitgeteilt.

3.1 WERTE VON GESUNDEN

pH-Bestimmungen im Erythrozytensediment des Kapillarblutes wurden mit Hilfe der geschilderten Methode bei 42 gesunden Männern und Frauen im Alter von 20 - 40 Jahren durchgeführt. Gleichzeitig wurden die pH-Werte im Plasma und Vollblut gemessen; Kohlendioxydspannung (pCO_2 in mm Hg), Standardbikarbonat (in mval/l) und aktuelles Bikarbonat (in mval/l) des Vollblutes nach dem Verfahren von ANDERSEN ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

pH-Werte in Erythrozyten, pH-Differenzen zwischen Plasma und Erythrozyten und Säurebasenstatus im Vollblut. Mittelwerte mit Varianzen von 42 Gesunden.

Meßgröße	$\bar{x}$	sx_i
pH in Erythrozyten	7.19	± 0.03
pH im Vollblut	7.41	± 0.02
pH im Plasma	7.42	± 0.02
pH-Differenzen zwischen Plasma und Erythrozyten	0.22	± 0.03
pCO_2 (mm Hg)	38.8	± 3.5
Standardbikarbonat (mval/l)	23.9	± 1.3
Aktuelles Bikarbonat (mval/l)	23.9	± 2.1

Die aus Vollblut ermittelten Parameter des Säurebasenstatus lagen innerhalb des von ANDERSEN, ENGEL, JØRGENSEN und ASTRUP (2) angegebenen Normalbereiches. Die verhältnismäßig geringen Kohlendioxydspannungen (von durchschnittlich 38,8 mm Hg) waren wohl hauptsächlich durch leichte Hyperventilation der Probanden während der Blutabnahmen verursacht.

pH-Werte in haemolysierten Erythrozyten lagen um 0.22 pH-Einheiten (sx_i = 0.03) niedriger als die entsprechenden Plasmawerte. Diese Differenz ist statistisch signifikant ($p < 0.005$).
Unterschiede zwischen dem Wasserstoffionengehalt von Plasma und Erythrozyten wurden deutlicher, wenn die pH-Werte derselben in nmol/l umgerechnet wurden: danach beträgt die Wasserstoffionenkonzentration in Erythrozyten 64,16 ± 4,67 nmol/l und diejenige im Plasma 38,48 ± 1,86 nmol/l. Die pH-Differenz zwischen Plasma und Erythrozyten entspricht ein Konzentrationsgradient $(H^+)_E/(H^+)_P$ von 1,67 ± 0.10.

3.2 AKTUELLE REAKTION IN ERYTHROZYTEN BEI STÖRUNGEN DES SÄUREBASENHAUSHALTES

Unter Berücksichtigung des klinischen Bildes wurden Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes hinsichtlich Ursache, Art und Grad nach dem Verhalten der aktuellen Reaktion, des Kohlendioxyddruckes und der Standardbikarbonatkonzentration eingeteilt. Als Normalbereich für diese Parameter wurden die von ASTRUP et al. angegebenen Werte verwendet: pH = 7.36 - 7.44, pCO_2: 36 - 45 mm Hg, Std. Bik.: 22 - 26 mval/l.

Respiratorische Störungen sind durch primäre Verschiebung des pCO_2 aus dem Normalbereich gekennzeichnet; für nicht respiratorische (metabolische) Störungen wurden primäre Änderungen der Standardbikarbonatkonzentration gefordert. Kombinierte Störungen liegen vor, wenn die aktuelle Reaktion durch beide Größen nach der gleichen Seite verschoben wird. Azidosen liegen vor, wenn der pCO_2 über 46 mm Hg, oder das Standardbikarbonat

unter 22 mval/l gefunden wird; Alkalosen, wenn der pCO_2 unter 35 mm Hg, oder das Standardbikarbonat über 26 mval/l liegt.

Die Störung heißt "kompensiert", wenn die aktuelle Reaktion innerhalb des Normalbereiches liegt. Die dekompensierte Azidose ist durch pH-Werte unter 7.36, die dekompensierte Alkalose durch pH-Werte über 7.44 pH-Einheiten gekennzeichnet.

3.21 Vergleich der intraerythrocytären pH-Werte zwischen Gesunden und Kranken mit kompensierten Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes

Das Verhalten der aktuellen Reaktion in Erythrozyten und der pH-Differenzen zwischen Plasma und Erythrozyten bei 4 Gruppen von kompensierten Störungen des Säure-Basen-Haushaltes wurde durch statistischen Vergleich der an Gesunden und Kranken ermittelten Werte untersucht.

Zu diesem Zweck wurden die Stichproben willkürlich so ausgewählt, daß die einzelnen Plasma-pH-Werte der Vergleichsgruppen jeweils paarweise übereinstimmten; ebenso sind Mittelwerte und Standardabweichungen derselben für beide Kollektive gleich.
Alle Vergleiche erfolgten mit dem U-Test von MANN und WHITHNEY für 2 unabhängige Stichproben.
Ergebnisse und statistische Parameter sind in der Tabelle 3 aufgeführt.

Unterschiede zwischen Kohlensäurespannung und Standardbikarbonatkonzentration im Vollblut von Gesunden und Kranken mit kompensierten respiratorischen Störungen waren statistisch signifikant ($p = 0.002$). Der mittlere Kohlensäuredruck betrug für die Azidosen 57,2-, für die Alkalosen 30,6 mm Hg, die Standardbikarbonatkonzentration 30,0 und 21,7 mval/l.

Signifikant verschieden waren die Standardbikarbonatkonzentrationen von Gesunden und Kranken mit kompensierten metabolischen Störungen ($p = 0.002$). Die Azidosen hatten einen Mittelwert von 19,0 mval/l, die Alkalosen einen solchen von 27,7 mval/l. Bei den Patienten mit azidotischer Stoffwechsellage waren die pCO_2-Werte signifikant vermindert ($p = 0.002$),

im Mittel auf 28 mm Hg. Die Kohlensäurespannungen von Gesunden und von Kranken mit metabolischen Alkalosen waren nicht verschieden.

Vergleiche zwischen pH-Werten in Erythrozyten und pH-Differenzen zwischen Plasma und Erythrozyten ergaben bei allen 4 Gruppen keine statistisch faßbaren Unterschiede. Dies gilt auch für die Vergleiche zwischen kompensierten respiratorischen und metabolischen Alkalosen bzw. Azidosen.

3.22 Vergleich der intraerythrozytären pH-Werte zwischen Kranken mit dekompensierten Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes

In gleicher Weise erfolgten Stichprobeauswahl und statistische Analyse bei Vergleichen zwischen dekompensierten, respiratorischen und metabolischen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (Tabelle 5). Der mittlere pH-Wert des Plasma betrug bei den Azidosen 7.30, bei den Alkalosen 7.49. Kohlensäurespannungen und Standardbikarbonatkonzentration waren bei beiden Gruppen signifikant verschieden ($p = 0.002$). Zwischen pH-Werten in Erythrozyten und pH-Differenzen Plasma - Erythrozyten ließen sich statistisch keine Unterschiede feststellen; sie stimmten in Mittelwerten und Standardabweichung fast genau überein.

Tabelle 3

Statistischer Gruppenvergleich von Parametern des Säurebasenstatus bei 9 Gesunden (A) und 9 Kranken (B) mit kompensierter respiratorischer Alkalose.

Der pH-Wert im Plasma beträgt für beide Gruppen 7.43 ± 0.01

		$\bar{X}$	sx_i	U	Untersch. zw. A u. B
pH in Erythrozyten	A	7.20 ± 0.02		29,5	nicht gesichert
	B	7.18 ± 0.02			
pH-Differenz Plasma-Ery.	A	0.23 ± 0.01		30	nicht gesichert
	B	0.25 ± 0.02			
pCO_2 im Vollbl. (mm Hg)	A	39,1 ± 3,7		0	gesichert
	B	30,6 ± 3,3			
Std. Bik. im Vbl. (mval/l)	A	24,7 ± 1,1		0	gesichert
	B	21,7 ± 1,9			

Kritische Werte von U ($n_1 = n_2 = 9$) : U ($\alpha = 0.002$) = 9. U ($\alpha = 0.10$) = 21

Statistischer Gruppenvergleich von Parametern des Säurebasenstatus bei 7 Gesunden (A) und 7 Kranken (B) mit kompensierter respiratorischer Azidose.

pH im Plasma beträgt für beide Gruppen 7.40 ± 0.03

		$\bar{X}$	sx_i	U	p_U	Untersch. zw. A u. B
pH in Erythrozyten	A	7.19 ± 0.03		21	0.710	nicht gesichert
	B	7.20 ± 0.05				
pH-Differenz Plasma-Ery.	A	0.21 ± 0.01		19	0.534	nicht gesichert
	B	0.20 ± 0.04				
pCO_2 im Vbl. (mm Hg)	A	39,0 ± 4,4		0	0.000	gesichert
	B	57,2 ± 7,3				
Std. Bik. im vbl. (mval/l)	A	23,5 ± 1,9		0	0.000	gesichert
	B	30,3 ± 2,7				

Die Hypothese H0 wird abgelehnt, wenn p (U) gleich oder kleiner als $2\alpha = 0.10$ ist, oder wenn der beobachtete U-Wert gleich oder kleiner als der zugehörige Tafelwert für $2\alpha = 0.10$ ist.

Tabelle 4

Statistischer Gruppenvergleich von Parametern des Säurebasenstatus bei 7 Gesunden (A) und 7 Kranken (B) mit kompensierter metabolischer Alkalose.

Der pH-Wert im Plasma beträgt für beide Gruppen 7.43 ± 0.03.

		$\bar{X}$	sx_i	U	p_U	Untersch. zw. A u. B
pH in Erythrozyten	A	7.20 ± 0.03		23,5	0.902	nicht gesichert
	B	7.20 ± 0.03				
pH-Differenz Plasma-Ery.	A	0.22 ± 0.02		20,5	0.620	nicht gesichert
	B	0.23 ± 0.03				
pCO_2 im Vbl. (mm Hg)	A	39,1 ± 5,5		12,5	0.128	nicht gesichert
	B	43,3 ± 2,8				
Std. Bik. im Vbl. (mval/l)	A	24,5 ± 1,4		0	0.000	gesichert
	B	27,7 ± 0,7				

Statistischer Gruppenvergleich von Parametern des Säurebasenstatus bei 13 Gesunden (A) und 13 Kranken (B) mit kompensierter metabolischer Azidose.

Der pH-Wert im Plasma beträgt für beide Gruppen 7.40 ± 0.02

		$\bar{X}$	sx_i	U	Untersch. zw. A u. B
pH in Erythrozyten	A	7.18 ± 0.03		68	nicht gesichert
	B	7.17 ± 0.04			
pH-Differenz Plasma-Ery.	A	0.22 ± 0.03		69,5	nicht gesichert
	B	0.24 ± 0.04			
pCO_2 im Vbl. (mm Hg)	A	39,7 ± 3,7		3	gesichert
	B	28,2 ± 5,7			
Std. Bik. im Vbl. (mval/l)	A	23,7 ± 1,2		0	gesichert
	B	19,0 ± 2,2			

Kritische Werte von U ($n_1 = n_2 = 13$) : U ($\alpha = 0.10$) = 51. U ($\alpha = 0.002$) = 26

Die Hypothese H0 wird abgelehnt, wenn p (U) gleich oder kleiner als $2\alpha = 0.10$ ist, oder wenn der beobachtete U-Wert gleich oder kleiner als der zugehörige Tafelwert für $2\alpha = 0.10$ ist.

Tabelle 5

Statistischer Gruppenvergleich von Parametern des Säurebasenstatus bei 13 Kranken (A) mit dekompensierter metabolischer Alkalose und 13 Kranken (B) mit dekompensierter respiratorischer Alkalose.
Der pH-Wert im Plasma beträgt für beide Gruppen 7.49 ± 0.04

		$\bar{X}$	sx_i	U	Untersch. zw. A u. B
pH in Erythrozyten	A	7.23 ± 0.03		84,5	nicht gesichert
	B	7.23 ± 0.04			
pH-Differenz Plasma-Ery.	A	0.26 ± 0.03		76,5	nicht gesichert
	B	0.26 ± 0.04			
pCO_2 im Vbl. (mm Hg)	A	40,2 ± 4,0		0	gesichert
	B	29,0 ± 3,7			
Std. Bik. im Vbl. (mval/l)	A	28,7 ± 2,0		2	gesichert
	B	24,4 ± 1,1			

Kritische Werte von U ($n_1 = n_2 = 13$) : U ($\alpha = 0.10$) = 51. U ($\alpha = 0.002$) = 26

Statistischer Gruppenvergleich von Parametern des Säurebasenstatus bei 6 Kranken (A) mit dekompensierter metabolischer Azidose und 6 Kranken mit dekompensierter respiratorischer Azidose (B).
Der pH-Wert im Plasma beträgt für beide Gruppen 7.30 ± 0.05

		$\bar{X}$	sx_i	U	p_U	Untersch. zw. A u. B
pH in Erythrozyten	A	7.10 ± 0.03		18	1.062	nicht gesichert
	B	7.11 ± 0.03				
pH-Differenz Plasma-Ery.	A	0.20 ± 0.03		14	0.588	nicht gesichert
	B	0.19 ± 0.03				
pCO_2 im Vbl. (im Hg)	A	31,4 ± 6,8		0	0.002	gesichert
	B	62,4 ± 14,3				
Std. Bik. im Vbl. (mval/l)	A	16,8 ± 3,5		0	0.002	gesichert
	B	24,9 ± 1,7				

Die Hypothese H0 wird abgelehnt, wenn p (U) gleich oder kleiner als $\alpha = 0.10$ ist, oder wenn der beobachtete U-Wert gleich oder kleiner ist als der zugehörige Tafelwert für $2\alpha = 0.10$.

3.23 Metabolische Azidosen und Alkalosen
(Vergleiche Tabellen 6/7 und Abbildung 2)

Analysen des Kapillarblutes wurden bei 77 Patienten mit metabolischen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes unterschiedlicher Genese durchgeführt. Von 50 Patienten mit dekompensierten Störungen hatten 29 Azidosen mit Vollblut-pH-Werten zwischen 7.09 und 7.35 pH-Einheiten; 21 Patienten hatten Alkalosen mit pH-Werten von 7.45 bis 7.62 pH-Einheiten. 17 Störungen waren kompensiert; 11 Azidosen, 6 Alkalosen.

Alle Störungen wurden nach dem pH-Wert des Vollblutes in pH-Klassen vom Umfange des Normalbereiches eingeteilt. Statistische Vergleiche zwischen Parametern benachbarter Klassen erfolgten mit dem U-Test von MANN und WITHNEY für 2 unabhängige Stichproben.

Ergebnisse und statistische Maßzahlen sind in den Tabellen 6 und 7 aufgeführt; wichtige Parameter der einzelnen Gruppen in Abhängigkeit vom Plasma-pH in Abbildung 2 dargestellt.

Von den Fällen mit dekompensierten Azidosen wiesen Patienten mit Plasma-pH-Werten von 7.09 bis 7.17 sowohl die niedrigsten Standardbikarbonatkonzentrationen (im Mittel 9,2 mval/l) als auch die geringsten Kohlendioxydspannungen (22,3 mm Hg) auf. Den höchsten Gehalt an Standardbikarbonat (34,7 mval/l) hatten Kranke mit dekompensierten Alkalosen und pH-Werten zwischen 7.54 und 7.62 pH-Einheiten. Bei den kompensierten Alkalosen war der Kohlensäuredruck kompensatorisch auf durchschnittlich 44,3 mm Hg erhöht. Während das Reaktionsgefälle zwischen Plasma und Erythrozyten bei kompensierten Störungen erwartungsgemäß im Normalbereich lag, war dieses bei dekompensierten Azidosen auf maximal 0.17 pH-Einheiten vermindert und bei dekompensierten Alkalosen entsprechend auf maximal 0.30 pH-Einheiten erhöht.

Tabelle 6

Vergleichende Analysen von Parametern des Säurebasenstatus bei metabolischen Störungen.

1. Aktuelle Reaktion von Erythrozyten:
   Mittelwerte ($\bar{X}$) mit Standardabweichungen (sx_i)

	pH-Plasma (pH-Klassen)	n	$\bar{X}$	sx_i	U	Prüfgrößen f. U (Irrtumswahrsch.)	Unterschd. zw. Klassen
1	7.09 - 7.17	4	6.97 ± 0.03				
					8,5	10 (α = 0.025)	gesichert
2	7.18 - 7.26	15	7.04 ± 0.05				
					41,5	59 (α = 0.001)	gesichert
3	7.27 - 7.35	20	7.11 ± 0.04				
					47,5	53 (α = 0.01)	gesichert
4a	7.36 - 7.44	11	7.16 ± 0.04				
					24	21 (α = 0.05)	nicht ges.
4b	7.36 - 7.44	6	7.20 ± 0.03				
					11	17 (α = 0.01)	gesichert
5	7.45 - 7.53	14	7.22 ± 0.03				
6	7.54 - 7.62	7	7.27 ± 0.02				

2. pH-Differenzen zwischen Plasma und Erythrozyten:
   Mittelwerte ($\bar{X}$) mit Standardabweichungen (sx_i)

	pH-Plasma (pH-Klassen)	n	$\bar{X}$	sx_i	U	Prüfgrößen f. U. (Irrtumswahrsch.)	Unterschd. zw. Klassen
1	7.09 - 7.17	4	0.17 ± 0.03				
					27,5	12 (α = 0.05)	nicht ges.
2	7.18 - 7.26	15	0.19 ± 0.05				
					93,5	100 (α = 0.05)	gesichert
3	7.27 - 7.35	20	0.20 ± 0.03				
					73,5	69 (α = 0.05)	nicht ges.
4a	7.36 - 7.44	11	0.23 ± 0.05				
					23,5	21 (α = 0.05)	nicht ges.
4b	7.36 - 7.44	6	0.23 ± 0.02				
					10	17 (α = 0.01)	gesichert
5	7.45 - 7.53	14	0.25 ± 0.02				
6	7.54 - 7.62	7	0.30 ± 0.04				

Die Hypothese H0, daß beide Stichproben derselben Grundgesamtheit entstammen, wird abgelehnt, wenn der beobachtete U-Wert kleiner oder gleich dem Tafelwert für die gegebenen n1, n2 und α ist.

Die angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten gelten für den einseitigen Test.

Tabelle 7

Vergleichende Analysen von Parametern des Säurebasenstatus bei metabolischen Störungen.

3. Kohlendioxydspannung im Vollblut (mm Hg)

Mittelwerte ($\bar{X}$) mit Standardabweichungen (sx_i)

	pH-Plasma (pH-Klassen)	n	$\bar{X}$	sx_i	U	Prüfgrößen f. U (Irrtumswahrsch.)	Unterschd. zw. Klassen
1	7.09 - 7.17	4	22,9 ± 5,7				
					45,5	12 (α = 0.05)	nicht ges.
2	7.18 - 7.26	15	27,7 ± 4,3				
					76,5	80 (α = 0.025)	gesichert
3	7.27 - 7.35	20	34,5 ± 3,2				
					46,5	53 (α = 0.01)	gesichert
4a	7.36 - 7.44	11	25,4 ± 4,1				
4b	7.36 - 7.44	6	44,3 ± 2,7		15	17 (α = 0.025)	gesichert
5	7.45 - 7.53	14	40,4 ± 2,8		41	26 (α = 0.05)	nicht ges.
6	7.54 - 7.62	7	41,7 ± 3,9				

4. Standardbikarbonatkonzentration im Vollblut (mval/l)

Mittelwerte ($\bar{X}$) mit Standardabweichungen (sx_i)

	pH-Plasma (pH-Klassen)	n	$\bar{X}$	sx_i	U	Prüfgrößen f. U (Irrtumswahrsch.)	Unterschd. zw. Klassen
1	7.09 - 7.17	4	9,2 ± 1,8				
					1	1 (α = 0.001)	gesichert
2	7.18 - 7.26	15	12,8 ± 1,4				
					40	59 (α = 0.001)	gesichert
3	7.27 - 7.35	20	17,9 ± 2,2				
					105	69 (α = 0.05)	nicht ges.
4a	7.36 - 7.44	11	17,7 ± 1,5				
4b	7.36 - 7.44	6	27,8 ± 1,9		26	21 (α = 0.05)	nicht ges.
5	7.45 - 7.53	14	28,5 ± 1,3		1	9 (α = 0.009)	gesichert
6	7.54 - 7.62	7	34,7 ± 4,1				

Die Hypothese H0, daß beide Stichproben derselben Grundgesamtheit entstammen, wird abgelehnt, wenn der beobachtete U-Wert kleiner oder gleich dem Tafelwert für die gegebenen n1, n2 und α ist

Die angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten gelten für den einseitigen Test.

pH-Differenzen, pCO_2 und Std.HCO_3' bei metabolischen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, eingeteilt nach pH-Klassen im Plasma. Mittelwerte mit Varianzen.

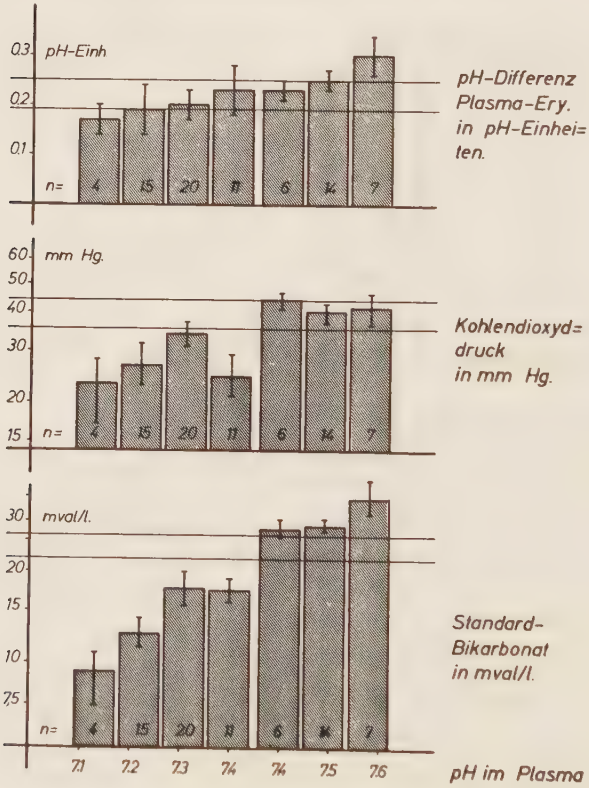

Abb. 2

3.24 Respiratorische Azidosen und Alkalosen
(Vergleiche Tabellen 8 und 9 und Abbildung 3)

Bestimmungen der aktuellen Reaktion in Erythrozyten wurden bei 52 Patienten mit respiratorischen Störungen verschiedener Ätiologie durchgeführt. 30 Patienten hatten dekompensierte Störungen: 10 Azidosen, 20 Alkalosen. In 22 Fällen lagen kompensierte Störungen vor: 12 Azidosen, 10 Alkalosen.

Die aus Vollblut und Erythrozyten ermittelten Parameter des Säure-Basen-Haushaltes wurden in Abhängigkeit vom pH-Wert des Vollblutes in 5 Klassen vom Umfange des Normalbereiches eingeteilt. Vergleichende Analysen von Parametern benachbarter Klassen erfolgten mit dem U-Test von MANN und WHITNEY für 2 unabhängige Stichproben. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 8 und 9 und Abbildung 3 dargestellt. Da Klasse 1 nur 2 Werte enthielt, wurde als Streuungsmaß die Variationsbreite verwandt.

Bei den respiratorischen Azidosen lagen Kohlendioxydspannungen kompensierter und dekompensierter Fälle über dem Normalbereich; die höchsten pCO_2-Werte von durchschnittlich 78,3 mm Hg fanden sich bei Plasma-pH-Werten von 7.18 - 7.26 pH-Einheiten. Die Standardbikarbonatkonzentration war mit 29,6 mval/l nur im Blute der kompensierten Azidosen höher als bei Gesunden.

Während die pH-Differenzen zwischen Plasma und Erythrozyten bei Patienten mit kompensierten Azidosen erwartungsgemäß im Normalbereich lagen, waren sie bei jenen mit dekompensierten Störungen mit 0.18 und 0.15 pH-Einheiten signifikant vermindert.

Analoge Verhältnisse ergaben die Analysen respiratorischer Alkalosen: In allen Fällen lagen die pCO_2-Werte unterhalb des Normalbereiches. Patienten, die im Plasma pH-Werte zwischen 7.54 und 7.62 aufwiesen, hyperventilierten am stärksten (pCO_2 im Mittel bei 21,00 mm Hg). Der Standardbikarbonatgehalt des Vollblutes zeigte keine Besonderheiten.

In Abhängigkeit vom Plasma-pH waren pH-Differenzen bei dekompensierten Alkalosen mit 0.27 und 0.32 pH-Einheiten signifikant größer als bei kompensierten Fällen, während sich das Reaktionsgefälle dieser mit durchschnittlich 0.24 pH-Einheiten nicht wesentlich von dem Gesunder unterschied.

Tabelle 8

Vergleichende Analysen von Parametern des Säurebasenstatus bei respiratorischen Störungen.

1. Aktuelle Reaktion von Erythrozyten:

   Mittelwerte ($\bar{X}$) mit Standardabweichungen (sx_i)

	pH-Plasma (pH-Klassen)	n	$\bar{X}$	sx_i	U	Prüfgrößen f. U (Irrtumswahrsch.)	Unterschd. zw. Klassen
1	7.18 - 7.26	2	7.08	(0.00)	0	P_U = 0,022	gesichert
2	7.27 - 7.35	8	7.13 ± 0.01		9,5	U_k (α = 0,01) = 17	gesichert
3a	7.36 - 7.44	12	7.18 ± 0.04		49,5	U_k (α = 0,05) = 34	nicht ges.
3b	7.36 - 7.44	10	7.20 ± 0.04		32,5	U_k (α = 0,01) = 33	gesichert
4	7.45 - 7.53	15	7.22 ± 0.03		12,5	U_k (α = 0,025) = 14	gesichert
5	7.54 - 7.62	5	7.26 ± 0.04				

2. pH-Differenzen zwischen Plasma und Erythrozyten:

   Mittelwerte ($\bar{X}$) mit Standardabweichungen (sx_i)

	pH-Plasma (pH-Klassen)	n	$\bar{X}$	sx_i	U	Prüfgrößen f. U (Irrtumswahrsch.)	Unterschd. zw. Klassen
1	7.18 - 7.26	2	0.15	(0.02)	2	p_U = 0,089	nicht ges.
2	7.27 - 7.35	8	0.18 ± 0.03		17	U_k (α = 0,01) = 17	gesichert
3a	7.36 - 7.44	12	0.22 ± 0.03		32,5	U_k (α = 0,05) = 34	gesichert
3b	7.36 - 7.44	10	0.24 ± 0.04		30,5	U_k (α = 0,01) = 33	gesichert
4	7.45 - 7.53	15	0.27 ± 0.03		10	U_k (α = 0,01) = 11	gesichert
5	7.54 - 7.62	5	0.32 ± 0.03				

Die Hypothese H0, daß beide Stichproben derselben Grundgesamtheit entstammen, wird abgelehnt, wenn p_U gleich oder kleiner als α = 0,05, oder wenn der beobachtete U-Wert kleiner oder gleich dem Tafelwert für die gegebenen n1, n2 und α ist.

Die angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten gelten für den einseitigen Test.

Tabelle 9

Vergleichende Analysen von Parametern des Säurebasenstatus bei respiratorischen Störungen.

3. Kohlendoxydspannung im Vollblut (mm Hg):

Mittelwerte ($\bar{X}$) mit Standardabweichungen (sx_i)

	pH-Plasma (pH-Klassen)	n	$\bar{X}$	sx_i	U	Prüfgrößen f. U (Irrtumswahrsch.)	Unterschd. zw. Klassen
1	8.18 - 7.26	2	78,3	(21,4)	1	p_U = 0,044	gesichert
2	7.27 - 7.35	8	58,1	± 5,9	49	U_k (α = 0,05) = 26	nicht ges.
3a	7.36 - 7.44	12	56,5	± 9,2	0	U_k (α = 0,001) = 14	gesichert
3b	7.36 - 7.44	10	31,7	± 2,3	10	U_k (α = 0,001) = 21	gesichert
4	7.45 - 7.53	15	29,6	± 2,3	0	U_k (α = 0,001) = 4	gesichert
5	7.54 - 7.62	5	21,0	± 2,1			

4. Standardbikarbonatkonzentration im Vollblut (mval/l):

Mittelwerte ($\bar{X}$) mit Standardabweichungen

	pH-Plasma (pH-Klassen)	n	$\bar{X}$	sx_i	U	Prüfgrößen f. U (Irrtumswahrsch.)	Unterschd. zw. Klassen
1	7.18 - 7.26	2	24,0	(3,0)	4,5	p_U = 0,20	nicht ges.
2	7.27 - 7.35	8	25,7	± 1,9	6	U_k (α = 0,001) = 9	gesichert
3a	7.36 - 7.44	12	29,6	± 1,5	0	U_k (α = 0,001) = 14	gesichert
3b	7.36 - 7.44	10	22,0	± 1,1	11	U_k (α = 0,001) = 21	gesichert
4	7.45 - 7.53	15	24,0	± 0,7	28	U_k (α = 0,05) = 18	nicht ges.
5	7.54 - 7.62	5	24,7	± 1,8			

Die Hypothese H0, daß beide Stichproben derselben Grundgesamtheit entstammen, wird abgelehnt, wenn p_U gleich oder kleiner als α = 0,05, oder wenn der beobachtete U-Wert kleiner oder gleich dem Tafelwert für die gegebenen n1, n2 und α ist.

Die angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten gelten für den einseitigen Test

pH-Differenzen, pCO_2 und Std HCO_3 bei respiratorischen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, eingeteilt nach pH-Klassen im Plasma. Mittelwerte mit Varianzen.

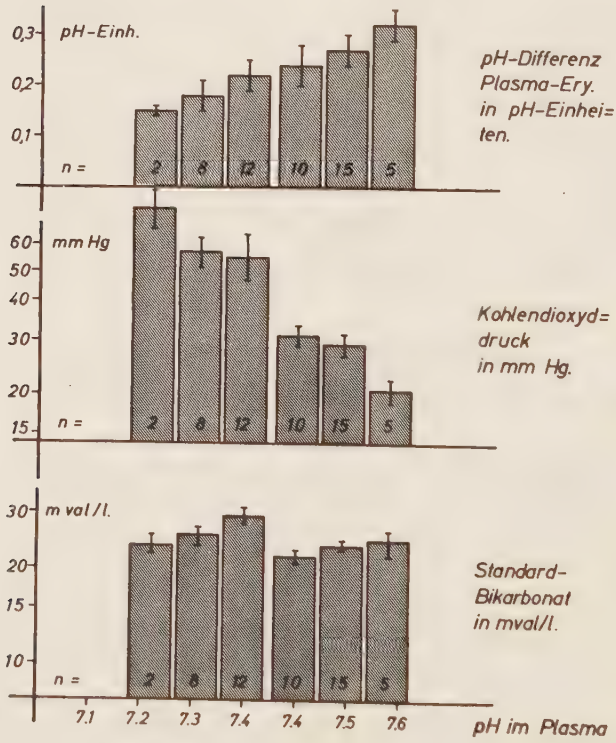

Abb. 3

3.241 Vergleich zwischen akuten und chronischen Hyperkapnien

Die willkürliche Zusammenfassung akuter und chronischer, dekompensierter, respiratorischer Azidosen in gleiche pH-Klassen erschien berechtigt, da sich beim Vergleich zwischen 4 chronischen und 5 akuten Hyperkapnien, die gleiche pH-Werte im Plasma auswiesen, keine Unterschiede zwischen pH-Werten von Erythrozyten ergaben ($p = 0,556$). pH, pCO_2 und aktuelles Bikarbonat im Vollblut der akuten Hyperkapnien lagen in den von BRACKETT et al. (5) für diese geforderten "Normalbereichen". Nur die Konzentrationen von aktuellem und standardisiertem Bikarbonat waren zwischen beiden Gruppen signifikant verschieden ($p = 0,016$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefaßt.

Tabelle 10

Vergleichende Analyse akuter und chronischer, dekompensierter Hyperkapnien. Extremwerte in Klammern.

	chronische (n=4)	akute (n-5)	U	p_U	Unterschied
Plasma-pH	7.29 (7.22 - 7.34)	7.30 (7.23 - 7.34)	8,5	0,730	nicht ges.
Ery.-pH	7.11 (7.08 - 7.14)	7.12 (7.08 - 7.15)	7	0,556	nicht ges.
pH-Diff.	0.18 (0.14 - 0.23)	0.18 (0.15 - 0.20)	9	0,904	nicht ges.
pCO_2	70,0 (60,0 - 89,0)	56,0 (52,0 - 67,6)	2	0,064	nicht ges.
Std. Bik.	27,0 (25,5 - 28,5)	24,2 (22,5 - 25,0)	0	0,016	gesichert
akt. Bik.	32,7 (29,5 - 35,0)	27,0 (25,5 - 27,3)	0	0,016	gesichert

Die Hypothese H0 wird abgelehnt, wenn p_U gleich oder kleiner als $\alpha = 0,05$ ist.

3.25 Extreme Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

Tabelle 11 enthält Betrachtungen extremer, respiratorischer und metabolischer Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, darunter Werte von 4 metabolischen und 3 respiratorischen Störungen, die bei der Einteilung in pH-Klassen nicht berücksichtigt wurden. Die niedrigsten pH-Werte (< 6.90) wurden bei 2 Kranken mit Coma diabeticum beobachtet; pH-Differenzen zwischen Plasma und Erythrozyten waren dabei auf 0.11 bzw. 0.07 pH-Einheiten vermindert. Die höchsten pH-Werte von 7.65 und 7.71 pH-Einheiten wurden durch kurzfristige und willkürliche Hyperventilation zweier Gesunder erzielt. Das Reaktionsgefälle zwischen Plasma und Erythrozyten war mit 0.26 bzw. 0.27 pH-Einheiten gegenüber dem Normalbereich nur gering erhöht. Dagegen wurden Differenzen über 0.30 pH-Einheiten bei 3 Patienten mit Lebercirrhose gefunden, die dekompensierte Alkalosen (2 metabolische, 1 respiratorische) mit Plasma-Werten bis 7.62 pH-Einheiten aufwiesen.

Tabelle 11

Aktuelle Reaktion in Eryhtrozyten bei extremen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes.

Patient	klin. Diagn.	pH im Plasma	pH in Ery.	pH-Diff.	pCO_2 (mm Hg)	Std. Bik. (mval/l)
Metabolische Störungen:						
Osw.	Coma diab.	6.77	6.70	0.07		
Berg	Coma diab.	6.87	6.76	0.11	15,5	5,5
Schm.	Lebercirrh.	7.61	7.28	0.33	47,6	31,8
Röck.	Lebercirrh.	7.62	7.27	0.35	45,0	43,0
Respiratorische Störungen:						
Klp.	Herzinsuff.	7.22	7.08	0.14	89,0	25,5
Schö.	CO_2-Beatmung	7.23	7.08	0.15	67,6	22,5
Schm.	Lebercirrh.	7.61	7.28	0.33	21,4	25,3
Bay.	Hyperventil.	7.65	7.39	0.26	17,5	25,3
Kö.	Hyperventil.	7.71	7.44	0.27	16,5	27,6

3.3 DAS REAKTIONSGEFÄLLE ZWISCHEN PLASMA UND ERYTHROZYTEN ALS FUNKTION DES PLASMA-pH (Vergleiche Abbildung 4)

Vergleichende Betrachtung der Größenordnung von pH-Differenzen zwischen Plasma und Erythrozyten bei verschiedenen Graden metabolischer und respiratorischer Störungen des Säure-Basen-Haushaltes hatte auf einen funktionellen Zusammenhang zwischen den pH-Werten von Plasma und Erythrozyten hingewiesen. So war das Reaktionsgefälle bei Azidosen signifikant verringert und bei Alkalosen signifikant vergrößert.

Um Aufschluß über Art und Ausmaß dieses Funktionszusammenhanges zu erhalten, wurden Plasma-pH-Werte und zugehörige pH-Differenzen von 174 Kapillarblutanalysen korrelationsstatistisch ausgewertet.

Für die Beziehungen zwischen dem Plasma-pH und dem Reaktionsgefälle zwischen Plasma und Erythrozyten hatte sich aus den nachstehend beschriebenen Titrationsversuchen ein exponentieller Funktionszusammenhang ergeben (vergleiche Kapitel 3.5 und Abbildung 6). Deshalb, und um die Funktionen besser vergleichen zu können, wurden die Ergebnisse der Kapillarblutanalysen ebenfalls auf einen logarithmischen Funktionszusammenhang hin untersucht. Die Korrelationsanalyse für log dpH = f (pH-Plasma) ergab ein Bestimmtheitsmaß von B = 0,6433. Danach ließen sich 64,33% der Streuung der log dpH-Werte aus der Veränderung des Plasma-pH durch lineare Regression erklären. Die Prüfung des Korrelationskoeffizienten ergab eine gute Abhängigkeit zwischen beiden Zufallsvariablen ($r = 0,802$; $z = 1,105\ z_{1,2} = \pm 0.251$; $p = 0,001$).

Die Gleichung der Regressionsgeraden für log dpH = f (pH-Plasma) lautet:

$$\log dpH = 0,625\ pHp - 5,276 \qquad \text{(vgl. Abb. 4)}$$

Durch Umformung dieser Gleichung erhält man für dpH = f (pH-Plasma):

$$dpH = e^{1,439\ pHp - 12,151} \qquad \text{(vgl. Abb. 4)}$$

und für $pH_E = f\ (pHp)$, da $dpH = pHp - pH_E$:

$$pH_E = pH_P - e^{1,439\ pHp - 12,151}$$

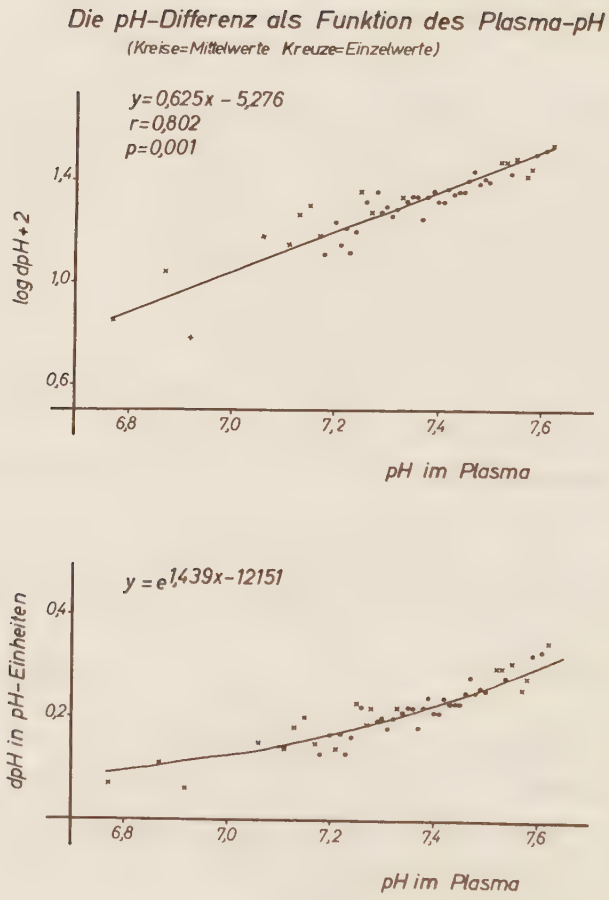
Die pH-Differenz als Funktion des Plasma-pH
(Kreise=Mittelwerte Kreuze=Einzelwerte)
y=0,625x - 5,276
r=0,802
p=0,001
log dpH+2
1,4
1,0
0,6
6,8
7,0
7,2
7,4
7,6
pH im Plasma
y = e1,439x-12151
dpH in pH-Einheiten
0,4
0,2
6,8
7,0
7,2
7,4
7,6
pH im Plasma

Abb. 4

3.4 GESCHWINDIGKEIT DER WASSERSTOFFIONENVERSCHIEBUNG

Um festzustellen, mit welcher Geschwindigkeit die Wasserstoffionenverschiebungen zwischen Plasma und Erythrozyten zustandekommen, wurden akute Versuche durchgeführt. Eine akute respiratorische Alkalose wurde durch willkürliche Hyperventilation (Tabelle 12 und Abbildung 5) und eine akute respiratorische Azidose durch Beatmung mit einem Gasgemisch aus 9,6% CO_2, 21% O_2 und N_2 (Tabelle 12 und Abbildung 5) erzeugt.

Tabelle 12

Säure-Basen-Haushalt bei akuter respiratorischer Alkalose infolge Hyperventilation (Bay. He. m. 22 Jahre).

	akt. pH	pH Ery.	pH-Diff.	pCO_2	Std. Bik.
Ausgangswert	7.37	7.21	0.19	44,0	23,5
nach 1 Minute	7.49	7.26	0.23	24,0	23,7
nach 3 Minuten	7.64	7.39	0.26	17,5	25,3

Tabelle 13

Säure-Basen-Haushalt während CO_2-Beatmung über 6 Minuten (Schoe. Bu. m. 22 Jahre).

	akt. pH	pH Ery.	pH-Diff.	pCO_2	Std. Bik.
Ausgangswert	7.39	7.20	0.21	41,0	23,6
nach 3 Minuten	7.27	7.10	0.17	63,0	23,6
nach 6 Minuten	7.23	7.08	0.15	67,6	22,5

Die Untersuchungen ergaben, daß sich das Reaktionsgefälle zwischen Blutplasma und Erythrozyten kontemporär zu der Änderung des Blut-pH-Wertes einstellt.

Akute Änderungen des Säure-Basen-Haushaltes

Aktuelles pH(•),Erythrozyten pH(+),pH-Differenzen(•).

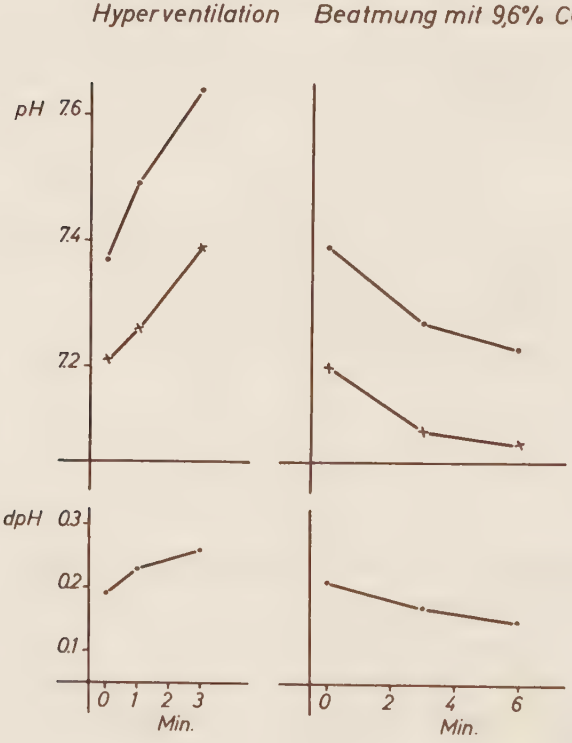

Abb. 5

3.5 IN VITRO-VERSUCHE

Reaktionsgefälle zwischen Plasma und Erythrozyten bei Titration oxygenierten Cubitalvenenblutes Gesunder mit 0,1 n HCl und 0,1 n NaOH

Zur Titration wurden je 2mal 3 ml heparinisierten Cubitalvenenblutes von 4 Gesunden verwandt. 4 Blutproben zu 3 ml wurden mit n/10 HCl, die andere Hälfte mit n/10 naOH titriert.
Titrationsflüssigkeiten waren aus 1 n HCl und 1 n NaOH durch Verdünnung mit physiologischer NaCl hergestellt worden.

Jede Blutprobe wurde im 10 ml-Erlenmeyerkolben bei 38^{o} C mit einem Gasgemisch aus 5% CO_2 und 95% O_2 äquilibriert. Nach 15 Minuten war die Probe voll oxygeniert; ihr Kohlensäuredruck betrug 37 mm Hg. Unter fortwährender Äquilibration wurden in Schritten von 0,2 ml insgesamt 1,4 ml HCl bzw. NaOH hinzugefügt. Bestimmungen der pH-Werte von Plasma und Erythrozyten erfolgten jeweils 5 Minuten nach Zugabe der Säure oder Lauge.

Mehrfache Bestimmungen innerhalb von 5 Minuten nach einmaliger Zugabe von Säure oder Lauge hatten gezeigt, daß nach 3 bis 5 Minuten das Reaktionsgefälle zwischen Plasma und Erythrozyten konstant blieb.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse aus 8 Titrationen, nach pH-Werten im Plasma geordnet.

Tabelle 14

Reaktionsgefälle zwischen Plasma und Erythrozyten im oxygenierten Cubitalvenenblut von 4 Gesunden bei Titrationen mit n/10 HCl und n/10 NaOH. Mittelwerte aus 63 Doppelbestimmungen.

pH im Plasma	pH in Ery.	pH-Diff.	pH im Plasma	pH in Ery.	pH-Diff.
5.740	5.660	0.080	7.415	7.202	0.213
6.098	5.985	0.113	7.416	7.225	0.191
6.208	6.133	0.075	7.438	7.175	0.263
6.300	6.220	0.080	7.448	7.226	0.222
6.312	6.222	0.090	7.453	7.165	0.288
6.457	6.360	0.097	7.462	7.212	0.250
6.523	6.406	0.117	7.538	7.285	0.253
6.528	6.422	0.106	7.592	7.300	0.292
6.635	6.624	0.095	7.607	7.304	0.303
6.680	6.558	0.122	7.630	7.310	0.320
6.700	6.555	0.145	7.695	7.375	0.320
6.715	6.582	0.133	7.740	7.462	0.314
6.834	6.695	0.139	7.765	7.390	0.375
6.848	6.690	0.158	7.805	7.350	0.455
6.875	6.722	0.153	7.818	7.460	0.358
6.885	6.728	0.157	7.855	7.505	0.350
7.003	6.850	0.153	7.897	7.537	0.360
7.045	6.835	0.210	7.972	7.602	0.370
7.050	6.825	0.225	7.985	7.550	0.435
7.080	6.858	0.222	8.005	7.585	0.420
7.155	6.973	0.182	8.023	7.615	0.408
7.130	6.955	0.175	8.110	7.642	0.468
7.168	6.975	0.093	8.115	7.595	0.520
7.185	6.965	0.220	8.118	7.705	0.413
7.225	7.040	0.183	8.155	7.635	0.520
7.278	7.080	0.198	8.217	7.685	0.532
7.302	7.105	0.197	8.228	7.785	0.443
7.315	7.115	0.200	8.235	7.625	0.610
7.330	7.100	0.230	8.255	7.735	0.520
7.391	7.160	0.231	8.364	7.840	0.524
7.412	7.175	0.237	8.385	7.750	0.535
			8.401	7.845	0.556

Die Ergebnisse aus den Titrationsversuchen lassen für dpH = f (pH-Plasma) auf keinen direkten, linearen, sondern auf einen exponentiellen Kurvenverlauf schließen. Unter Berücksichtigung des höchsten Plasma-pH-Wertes, und um nicht mit negativen Abszissenwerten rechnen zu müssen, wurde die Ordinate willkürlich durch den Punkt (9/0) gelegt. Die Berechnung von dpH = f (pH-Plasma) ging von der Gleichung aus:

$$\ln y = a\ (x - 9).$$

Durch Einsetzen von x_i und y_i (i = 1...n) ergab sich für a ein Mittelwert von 0,9. Die Gleichung lautete dann:

$$y = e^{0,9x - 8,1} \qquad \text{(vgl. Abb. 6)}$$

Diese wurde zu folgender Geradengleichung umgeformt:

$$\log y = 0,391x - 3,518 \qquad \text{(vgl. Abb. 6)}$$

Aus der Steigung dieser Geraden und den Streuungen der x- und y-Werte wurde das Bestimmtheitsmaß B = 0,9446 und der Korrelationskoeffizient r = 0.9823 errechnet. Danach ließen sich 94,46% der Streuung der log (dpH)-Werte aus der Veränderung des Plasma-pH durch lineare Regression erklären. Die Prüfung von r ergab eine sehr gute Abhängigkeit zwischen beiden Zufallsvariablen

($r = 0,982$, $z = 2,36$, $z_{1/2} = \pm 0.435$; $p = 0.001$).

Die gefundene Kurve (vergleiche Abbildung 6) hat aus statistischen Gründen nur innerhalb der experimentell gefundenen Punkteschar Gültigkeit. So darf z.B. nicht daraus geschlossen werden, daß bei einem Plasma-pH von 9.0 die pH-Differenz gleich 1 ist.

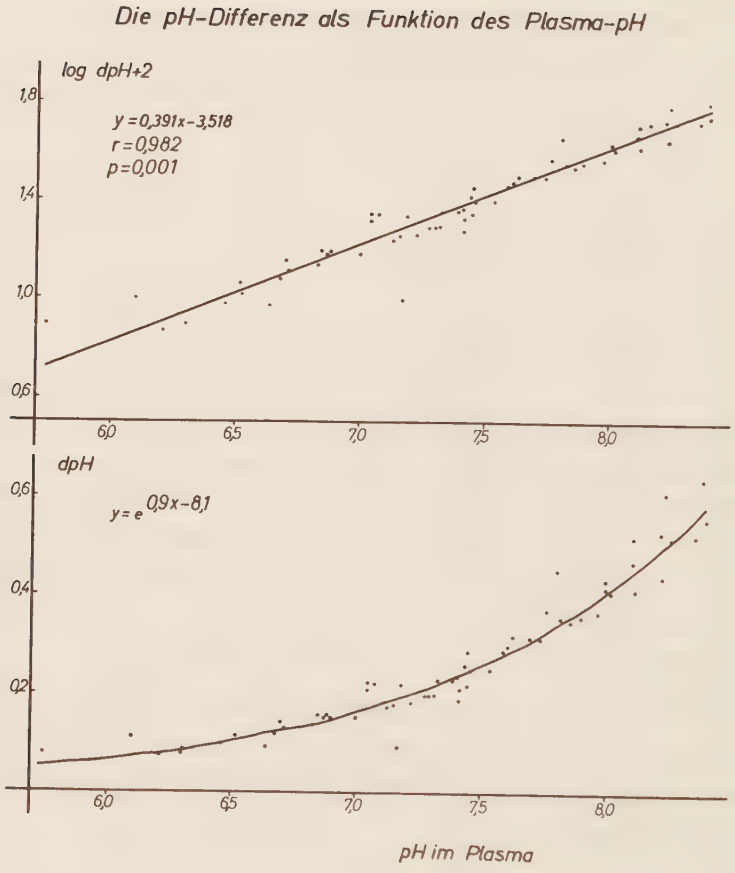
Die pH-Differenz als Funktion des Plasma-pH
log dpH+2
y = 0,391x - 3,518
r = 0,982
p = 0,001
1,8
1,4
1,0
0,6
6,0
6,5
7,0
7,5
8,0
dpH
y = e 0,9x - 8,1
0,6
0,4
0,2
6,0
6,5
7,0
7,5
8,0
pH im Plasma

Abb. 6

4. DISKUSSION

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß mit Hilfe der Mikromethode von ANDERSEN et al. (2) nicht nur eine Analyse der Komponenten des Säure-Basen-Haushaltes im Vollblut möglich ist, sondern auch getrennte Bestimmungen der Wasserstoffionenkonzen tration im Blutplasma und Erythrozytensediment durchgeführt werden können.

Da Kapillarblut durch Punktion der Fingerbeere oder des Ohrläppchens beliebig häufig verfügbar ist, eignet sich die Methode besonders zur Durchführung von Verlaufskontrollen bei akuten Änderungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes. Auf der Grundlage der pH-Bestimmung im Erythrozytensediment können auch die übrigen Komponenten des Säure-Basen-Haushaltes bestimmt werden. Dies ist möglich mit Hilfe des Kohlensäurepartialdruckes (pCO_2) und des Löslichkeitskoeffizienten (alpha-CO_2). Voraussetzung ist, daß die Kohlensäurespannung im Intra- und Extrazellulärraum gleich groß ist (CONWAY und DOWNEY (12). Damit ist eine umfassende Analyse des Säure-Basen-Haushaltes möglich, die SOMMERKAMP und BOMKE (42) für sinnvoll erachteten.

4.1 ANMERKUNGEN ZUR METHODIK

Bei der Blutgewinnung wurde auf ausreichende Hyperämisierung der Punktionsstelle und auf streng anaerobe Abnahmetechnik geachtet (siehe bei ANDERSEN (2) und ULMER (47). Wegen der unterschiedlichen Temperaturkoeffizienten von Plasma und Vollblut, bzw. Erythrozyten, und der daraus resultierenden pH-Veränderungen wurden die Blutproben vor dem Zentrifugieren noch einmal durchgemischt und bei Meßtemperatur (gleich Körpertemperatur) zentrifugiert. Luftabschluß der Proben beim Zentrifugieren

und Hämolysieren erfolgte durch Überschichtung mit Paraffinöl. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen unter Öl (DEANE and SMITH (14) führt nach ANDERSEN (2) jedoch zu CO_2-Verlusten. Um Eiweißniederschläge zu vermeiden, wurde nach jeder Messung die Meßkapillare mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült. Auf die Wichtigkeit dieses Vorgehens wurde von ANDERSEN (2) hingewiesen.

Bei der elektrometrischen Messung des pH-Wertes von haemolysierten Erythrozyten konnte im Gegensatz zu Plasma und Vollblut der endgültige pH-Wert erst 60 Sekunden nach Meßbeginn abgelesen werden. Wahrscheinlich erreicht das Haemolysat langsamer die Meßtemperatur als Plasma oder Vollblut. Möglicherweise spielen vorübergehende Änderungen des Junctionspotentials in Folge des hohen Proteinanteils der Meßlösung eine Rolle (vergleiche Seite 37).

4.2 VERSCHIEDENE pH-WERTE IM PLASMA UND VOLLBLUT DERSELBEN BLUTPROBE.

pH im Plasma kleiner als im Vollblut

Niedrigere pH-Werte im Plasma als im entsprechenden Vollblut können verursacht werden durch Haemolyse, durch Zentrifugationstemperaturen über 38° C und durch saure Produkte des glykolytischen Stoffwechsels der Blutzellen.

Nach der von ROSENTHAL (38) angegebenen Gleichung wird der pH des "wahren Plasma" um 0.003 pH-Einheiten pro Grad Temperaturdifferenz zu niedrig gemessen, wenn die Zentrifugationstemperatur höher als die Meßtemperatur war. Wird Vollblut von Gesunden bei 38° C mehrere Stunden inkubiert, so fällt infolge des glykolytischen Stoffwechsels der roten und vor allem der weißen Blutkörperchen der pH-Wert derselben um durchschnittlich 0.06 pH-Einheiten in der Stunde ab (ANDERSEN (27)). Aus diesem Grunde wurde die Zentrifugationsdauer auf 10 Minuten beschränkt. BATTAGLIA et al. (4) halten die Plasmafehler (siehe bei

CHAPLIN und MOLLISON (13) für die Bestimmung des Erythrozyten-pH nicht für gravierend.

Plasma-pH größer als Vollblut-pH

In der Mehrzahl aller Messungen wurden im Plasma höhere pH-Werte als im zugehörigen Vollblut beobachtet. Diese Differenzen betrugen im Mittel 0.009 ± 0.007 pH-Einheiten; jedoch kamen Abweichungen bis zu 0.025 pH-Einheiten vor.

Werte von vergleichbarer Größenordnung wurden von verschiedenen Autoren beschrieben: SOMMERKAMP und BOMKE (42) fanden Differenzen von 0.005 ± 0.006, SEVERINGHAUS und STUPFEL (40) solche von 0.008 ± 0.007 pH-Einheiten. Nach AUSTIN (3), GAMBINO (20) und SIGGAARD-ANDERSEN (2) können pH-Differenzen bis zu 0.01 pH-Einheiten vorkommen. SEMPLE (39) beschreibt, daß bei der gleichen Probe Differenzen bis zu 0.1 pH-Einheiten beobachtet werden können.

In der Literatur werden folgende Ursachen für diese Erscheinung diskutiert: Die Zentrifugationstemperatur, ein temperaturabhängiger Plasma-Vollblut-korrekturfaktor, ein Suspensionseffekt der Erythrozyten und die Veränderung des "Junction-Potentials".

"Wahres Plasma" hat denselben pH-Wert wie Vollblut, wenn jenes bei körpertemperatur (38° C) abzentrifugiert und gemessen wurde: ROSENTHAL (38), SCHWAB (45). Wegen der verschiedenen Temperaturkoeffizienten hat Plasma, das nicht bei 38° C vom Vollblut abgetrennt wurde, einen anderen pH-Wert als "wahres Plasma"; auch wenn jenes nachträglich wieder auf 38° C erwärmt wurde (ROSENTHAL (38)). Für diesen Fall wurden von ROSENTHAL (38), SCHWAB (45) und SIGGAARD-ANDERSEN (2) Gleichungen angegeben, aus denen bei bekannter Zentrifugationstemperatur die Abweichungen vom pH des "wahren Plasma" berechnet werden kann. Danach wird der pH-Wert des "wahren Plasma" um 0.003 pH-Einheiten pro Grad Temperaturdifferenz zu hoch gemessen, wenn die Zentrifugationstemperatur niedriger war als die Meßtemperatur.

Trotz der Gleichheit von Zentrifugations- und Meßtemperatur wurden im Plasma höhere pH-Werte gefunden als im Vollblut.

GAMBINO (20) nimmt deshalb einen temperaturabhängigen Plasma-Vollblut-Korrekturfaktor an, der für beide Medien verschieden, aber nicht konstant verschieden ist; demnach bestünden zwischen den pH-Werten von Plasma und Vollblut variable Unterschiede, die von der Trennungstemperatur unabhängig sind.

SEVERINGHAUS et al. (40) führen den niedrigeren pH-Wert des Vollblutes auf einen "Suspensionseffekt der Erythrozyten" zurück.

Nach SIGGAARD - ANDERSEN (2) hängt unter standardisierten Meßbedingungen das "Junctionspotential" der Durchdringungszone von Meß- und Brückenlösung von der Art der Meßbedingungen ab; insbesondere von deren Gehalt an Kolloiden. Wegen Fällung von Hämoglobin an der Berührungsfläche von Meß- und Brückenlösung wird so im Vollblut ein tieferer pH-Wert gemessen als im Plasma.

Nach SEMPLE (39) sind bei der gleichen Probe differente pH-Werte im Plasma und Vollblut zu erwarten, da die Grundannahme bei der elektrometrischen Bestimmung des pH-Wertes, daß für Eichpuffer und Meßlösung das Junctionspotential konstant bleibt, nur so lange gültig ist, als die Meßprobe eine Lösung von Ionen in Wasser darstellt.

Wenn aus den oben genannten Gründen der pH des Vollblutes niedriger gemessen wird als der Plasma-pH, müßte der pH-Wert des Erythrozyten-Haemolysates also um mindestens 0.01 pH-Einheiten niedriger gemessen werden.

Während der Zentrifugation kommt es bereits zu einer Säuerung des Erythrozytensedimentes durch Anreicherung saurer Endprodukte der Glykolyse. So nahm der pH des Haemolysates um 0.02 pH-Einheiten ab, wenn die Zentrifugationsdauer von 10 auf 20 Minuten erhöht wurde, während der Plasma-pH konstant blieb. Da diese Säuerung wesentlich von der Leukozytenzahl abhängt (SIGGAARD - ANDERSEN (2)), und zudem in Abhängigkeit vom Ausgangs-pH verschieden stark ist (siehe bei ANDERSEN (2), wurde auf eine Korrektur verzichtet. Da bei einer Zentrifugationsdauer von

weniger als 10 Minuten der Plasmafehler sicherlich eine wesentliche Rolle spielt, ist eine Säuerung des Haemolysates um 0.02 pH-Einheiten in dieser Zeitspanne nicht anzunehmen. Die Verwendung von NaF zur Glykolysehemmung wurde von ANDERSEN (2) aus verschiedenen Gründen nicht empfohlen.

4.3 AN GESUNDEN ERMITTELTE ERGEBNISSE

Die Reaktion kältehaemolisierten Erythrozytensedimentes Gesunder betrug im Mittel 7.19 pH-Einheiten. Sie lag damit um 0.22 pH-Einheiten niedriger als der entsprechende mittlere pH-Wert des Blutplasma. pH-Differenzen vergleichbarer Größenordnung sind von verschiedenen Autoren unter Verwendung von Arterien- und Venenblut mitgeteilt worden (vgl. Tabelle 15). Das Haemolyseverfahren ist dabei offensichtlich ohne wesentlichen Einfluß auf das Ergebnis der direkten, elektrometrischen Messung. SOMMERKAMP und BOMKE (42), RIECKER und BUBNOFF (8).

Hinsichtlich der Wasserstoffionendifferenz im Cubitalvenenblut liegen unterschiedliche Ergebnisse vor:
Von BATTAGLIA et al. (4) und DEANE and SMITH (14) wurden Werte angegeben, die denjenigen aus Arterien und Cubitalblut entsprechen. BROMBERG et al. (6) fanden Differenzen von 0.29, RIECKER und BUBNOFF (8) solche von 0.12 pH-Einheiten. Jene sind auf vergleichsweise niedere, diese auf höhere Erythrozyten-pH-Werte zurückzuführen.

Vergleichbare Resultate ergaben folgende indirekte Bestimmungen des Erythrozyten-pH-Wertes:
DILL et al. (15) fanden einen pH-Wert von 7.19, den sie aus Plasma-pH, CO_2-Verteilung, Erythrozyten-pH und Hendersson-Hasselbalchschen Gleichung berechneten.

BROMBERG et al. (6) bestimmten bei einem Plasma-pH von 7.44 ± 0.01 mit Hilfe der DMO-Verteilung einen Erythrozyten-pH von 7.13 ± 0.03 und errechneten bei demselben Kollektiv mit der Chlorid-Verteilung einen solchen von 7.25 ± 0.03.

Tabelle 15

Ergebnisse elektrometrisch bestimmter Wasserstoffionenkonzentrationen in Erythrozyten von Arterien-, Venen- und Kapillarblut Gesunder.

Autoren	Untersuchtes Material	Haemolyse-methode	pH (h^+) in Erythrozyten	pH (H^+)-Diff. Plasma-Ery.	Anzahl n
Battaglia et al. 1965	Cubital-venenblut	Gefrier-haemolyse	70,8 ± 4,7 nmol/l (7.150)	27,0 ± 4,3 nmol/l (0.209)	11
Bromberg et al. 1962	Cubital-venenblut	Gefrier-haemolyse	7.15 ± 0.05	0.29	6
Bubnoff, Riecker 1962	Cubital-venenblut	Äther-haemolyse	7.27 ± 0.003	0.12 ± 0.003	106
Deane, Smith 1957	Cubital-venenblut	Gefrier-haemolyse	7.22 (7.18 - 7.27)	0.17	11
Gleichmann et al. 1965	Arterien-blut	mechanische Haemolyse	7.249 ± 0.009	0.181 ± 0.004	
Hilpert et al. 1965	Arterien-blut	Gefrier-haemolyse	7.2	0.20	
Nishida-Etsuro 1957			7.18	0.15	
Purcell et al. 1961	Arterien-blut	Gefrier-haemolyse	7.19 ± 0.02	0.21 ± 0.23	20
Sommerkamp, Bomke 1964	Arterien-blut	Saponin-haemolyse	7.209 ± 0.017	0.20	15
Eigene Untersuch. 1965	Kapillar-blut	Gefrier-haemolyse	7.19 ± 0.03	0.22 ± 0.03	42

PURCELL et al. (35) berechneten aus CO_2-Verteilung und Plasma-pH einen Erythrozyten-pH-Wert von 7.11 (7.06 - 7.24). Er lag um 0.08 pH-Einheiten niedriger als der elektrometrisch bestimmte Wert (7.19 ± 0.06). Die Autoren nehmen an, daß durch den "Plasmafehler" der pH des haemolysierten Sedimentes zu hoch bestimmt wird.

BATTAGLIA et al. (4) messen dem Plasmafehler durch Zentrifugieren für die Bestimmung des Erythrozyten-pH keine Bedeutung zu.

Wesentlich saurer ist die aktuelle Reaktion in Zellen verschiedener Gewebsarten, die mit Hilfe der DMO-Verteilungsmethode (WADDELL und BUTLER (50) bestimmt wurden. Danach hat der Gesamtzellkörper des Menschen einen pH-Wert von 6.94 (MANFREDI (31), ROBIN (37)). Für Hunde beträgt diese Größe 6.95 pH-Einheiten (SCHLOERB (44)).

In der Skelettmuskulatur des Hundes fanden SCHLOERB (44) einen pH-Wert von 6.90, WADDEL (50) einen solchen von 7.04. Der pH-Wert von Herzmuskulatur wird von SCHLOERB (44) mit 6.86, derjenige von Gehirngewebe (Hunde) von KIBLER et al. (29) mit 7.01 angegeben.

Auf Grund dieser Befunde darf der Aziditätsgrad von Erythrozyten nicht als repräsentativ für das Verhalten anderer Körperzellen angesehen werden.

4.4 ERGEBNISSE VON KRANKEN MIT STÖRUNGEN DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES

Aus den Untersuchungen ging hervor, daß das Reaktionsgefälle zwischen Plasma und Erythrozyten wesentlich von der Höhe des Plasma-pH-Wertes abhängt. pH-Werte in Erythrozyten und pH-Differenzen zwischen Plasma und Erythrozyten waren sowohl bei Gesunden als auch bei Kranken mit kompensierten Störungen des Säure-Basen-Haushaltes gleich groß, wenn den Vergleichsgruppen Wertepaare mit identischen Plasma-pH-Werten zugrunde lagen. Die Art der Störung war hierbei ohne Bedeutung für das Ergebnis.

Beim Vorliegen dekompensierter Störungen wichen die pH-Differenzen signifikant von den Werten ab, die an Gesunden ermittelt wurden. Der Grad der Abweichung hing vom Ausmaß der pH-Verschiebung im Plasma ab. Bei Azidosen wurde die Differenz verkleinert und bei Alkalosen vergrößert gefunden. Aus der vergleichenden Untersuchung dekompensierter, respiratorischer und metabolischer Störungen ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Reaktionsgefälles, wenn die Plasma-pH-Werte der Vergleichsgruppen übereinstimmten. Zu demselben Ergebnis führten Vergleichsanalysen zwischen dekompensierten Alkalosen bzw. Azidosen. Demnach ergeben sich aus der Kenntnis des Erythrozyten-pH-Wertes keine Möglichkeiten zu weiterer Differenzierung bei der Einteilung des Säure-Basen-Haushaltes.

Werden die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes nach pH-Klassen vom Umfange des Normalbereiches eingeteilt, so ändert sich das Reaktionsgefälle zwischen Plasma und Erythrozyten nicht gleichmäßig von einer Klasse zur anderen. Die pH-Differenz wächst nicht linear mit dem Plasma-pH. Ihre Zunahme ist bei Alkalisierung im Plasma vergleichsweise größer als ihre Abnahme mit wachsender Säuerung des Milieus. Metabolische und respiratorische Störungen unterscheiden sich in dieser Hinsicht nicht wesentlich. Korrelationsanalytisch läßt sich dagegen eine gute Beziehung zwischen dem Logarithmus der pH-Differenz und dem zugehörigen Plasma-pH herstellen ($r = 0.802$, $p = 0,001$). Aus der Gleichung der Regressionsgeraden geht hervor, daß der Logarithmus der pH-Differenz um 0,625 wächst, wenn der pH-Wert im Plasma um 1 Einheit zunimmt. Die Werte für den Konzentrationsgradienten ($R=(H)a/(H)_i$) liegen danach zwischen 0.8 (pH-Plasma = 6.80) und 0,5 (Plasma-pH = 7.60).

Wird oxygeniertes Kubitalvenenblut Gesunder in vitro mit verdünnter Natronlauge, beziehungsweise Salzsäure titriert, dann läßt sich zwischen dem Logarithmus des Reaktionsgefälles und dem Plasma-pH ebenfalls ein linearer Funktionszusammenhang nachweisen, der statistisch gut gesichert ist ($r = 0,982$, $p = 0,001$). Die gewonnene Regressionsgerade gibt jedoch nicht genau die Verhältnisse wieder, die aus strömendem Blut ermittelt wurden: sie verläuft flacher, ihre Steigung ist geringer. Der Logarithmus

der pH-Differenz wächst um 0,391 Einheiten, wenn der pH im Plasma um 1 Einheit zunimmt. Zum Vergleich sind die Werte für den Konzentrationsgradienten angeführt: r beträgt 0,77 (Plasma-pH = 6.80) bzw. 0,52 (Plasma-pH = 7.60).

Hinweise auf die Beziehung zwischen den pH-Werten von Plasma und Erythrozyten bei akuten Änderungen des Säure-Basen-Haushaltes gaben Versuche, in denen durch CO_2-Atmung eine respiratorische Acidose und durch willkürliche Hyperventilation respiratorische Alkalosen erzeugt wurden.

Aus den Tabellen 12 und 13 ist zu ersehen, daß sich die pH-Differenz unmittelbar mit der Änderung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes einstellt. Das Reaktionsgefälle nimmt bei akuter respiratorischer Alkalose jedoch nicht in dem Maße zu, wie es auf Grund der bereits beschriebenen Gleichung zu erwarten wäre. Bei einem Plasma-pH von7.60 liegt der Konzentrationsgradient von 0,565 deutlich über den Vergleichswerten. Zwischen akuten und chronischen respiratorischen Azidosen ergaben sich hinsichtlich des Reaktionsgefälles keine Unterschiede.

Aus den geschilderten Beobachtungen geht hervor:
mit wachsendem Plasma-pH nimmt das Reaktionsgefälle zwischen Plasma und Erythrozyten exponentiell zu. Unter verschiedenen Bedingungen ist dieser Zuwachs jedoch unterschiedlich. Er ist am geringsten bei akuten respiratorischen Alkalosen. Die größten Unterschiede werden bei Patienten beobachtet, die eine länger bestehende alkalotische Stoffwechsellage aufweisen.

WARBURG (51) beschrieb 1922, daß die pH-Differenz zwischen Serum und Erythrozyten mit wachsendem pH zunimmt. Seine Kurve für die Funktion dpH = f (pH-s) verläuft annähernd exponentiell. Ähnliche Zusammenhänge fanden VAN SLYKE et al. (49) aus Versuchen mit Pferdeblut. Danach liegen in oxygeniertem Blut die pH-Differenzen zwischen 0.0 (pH-Serum 6.4) und 0.32 Einheiten (pH-Serum = 8.0). Die von VAN SLYKE (49) berechneten Differenzen (nach der Donnan-Verteilung) sind wesentlich geringer als die Werte, die wir beobachteten. Vom Krümmungsverlauf her gesehen zeigen beide Kurven große Ähnlichkeit (vgl. Abbildung 7).

Die pH-Differenz als Funktion des Plasma pH

Eigene Kurve: dünn ausgezogen. Kurve nach Van Slyke: dick ausgezogen

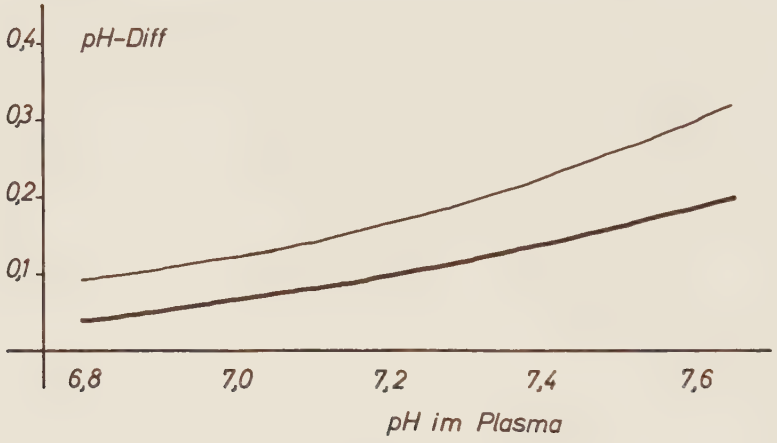

Abb. 7

Zur Erklärung der Unterschiede zwischen intra- und extrazellulären pH-Werten kann die Konzeption von DONNAN (16) beitragen:
Diese Theorie beschreibt quantitativ die Verteilung diffusibler Ionen zwischen zwei Lösungen, die durch eine selektiv ionenpermeable Membran getrennt sind. Voraussetzung ist die Anwesenheit von nicht dialysierenden Elektrolyten, deren Hauptanteil die zellulären Eiweißkörper (z.B. Haemoglobin) bilden. Im Zustande des thermodynamischen Gleichgewichtes ist das Verhältnis der Aktivitäten r aller Ionen gleicher Wertigkeit und gleichen Vorzeichens in der intra- und extrazellulären Phase gleich. In erster Näherung kann der Verteilungskoeffizient r aus dem Verhältnis der Konzentrationen ermittelt werden (VAN SLYKE et al. (49). Demnach läßt sich r (H_p / H_E) aus den Wasserstoffionenkonzentratioen von Plasma und Erythrozyten berechnen.

Beim isoelektrischen Punkt (IEP) des Oxyhaemoglobins (pH 6.66) ist der genannte Quotient gleich 1 (s. bei NETTER (32). Die unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen vorkommenden pH-Werte liegen auf der alkalischen Seite des IEP. Weil das Oxyhaemoglobin bei diesen pH-Werten als Anion vorliegt, müssen zur Aufrechterhaltung des elektrischen Gleichgewichtes demzufolge vermehrt Wasserstoffionen in die Zelle einströmen (NETTER (32)). Der Quotient r nimmt daher im strömenden Blute immer Werte unter 1 an. Wir fanden bei einem Plasma-pH von 6.77 einen Erythrozyten-pH von 6.70; das bedeutet r ist gleich 0,85 (siehe auch "Extremwerte"). Zunehmende Alkalisierung muß deshalb auch zu einer Abnahme von r führen. Es bedeutet umgekehrt, daß die pH-Differenz zwischen Plasma und Erythrozyten mit wachsendem Blut-pH zunimmt. Dieses auf Grund theoretischer Überlegungen geforderte Verhalten wird im Großen und Ganzen durch unsere Befunde bestätigt. Entsprechende Ergebnisse wurden von WARBURG (51), VAN SLYKE et al. (49), BUBNOFF und RIECKER (8), BATTAGLIA et al. (4) und GLEICHMANN et al. (23) an Erythrozyten und von BROWN und GOOTT (7) am Skelettmuskel des Hundes mitgeteilt.

Der theoretisch geforderte Ausgleich der Wasserstoffionenkonzentrationen von Plasma und Erythrozyten bei pH 6.6 wurde in unseren Titrationsver-

suchen mit Salzsäure (vgl. Abbildung 6) nicht beobachtet. Bei pH 6.5 betrug r durchschnittlich 0.8. Vielleicht beruht diese Tatsache darauf, daß der DONNAN-EFFEKT durch die hohe Elektrolytkonzentration wieder verkleinert wurde (siehe bei NETTER (32).

NISHIDA ETSURO (33) fanden bei der Titration menschlichen Blutes in vitro den genannten Konzentrationsausgleich zwischen pH 6.6 und 6.7 bei Verwendung von Zitronen-, Milch- und Phosphorsäure. Er lag bei 6.3 wenn Essigsäure und unter 6.3 wenn Kohlensäure zur Säuerung verwendet wurden. Unterhalb dieses pH-Wertes kam es zur Umkehr des Reaktionsgefälles. Der Autor nahm deshalb an, daß ein pH-Wert von 6.3 dem isoelektrischen Punkt des Erythrozyten-Inhaltes entspreche.

Die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der Beziehungen zwischen pH-Differenzen und Plasma-pH ließen darauf schließen, daß das Reaktionsgefälle nicht ausschließlich durch die DONNAN-Verteilung bestimmt wird. Als beeinflussende Faktoren wurden die Heterogenität des Zellinhaltes (CALDWELL (10), vergleiche auch VAN SLYKE (49) und unterschiedliche Membrandurchlässigkeiten für verschiedene Stoffe (RIECKER und BOBNOFF (8), MANFREDI (31) diskutiert. So wurden von CALDWELL (10) verschiedene Beispiele angegeben, in denen die extrazelluläre Phase weitgehend geändert wurde, ohne daß sich die intrazelluläre Phase mitänderte. RIECKER und BUBNOFF (8) fanden bei in-vitro-Versuchen, daß z.B. CO_2 schneller in das Zellinnere eindringt, als organische Säuren. So kehrte sich bei der Lactat-Azidose das intra-extrazelluläre Reaktionsgefälle anfangs um. Über unterschiedliche Membranpermeabilitäten von CO_2 und $NaHCO_3$ wurde von MANFREDI (31) berichtet. Er beobachtete ein Anwachsen der pH-Differenzen bei metabolischen Alkalosen, die er durch Infusion von $NaHCO_3$ erzeugte. Das Reaktionsgefälle änderte sich jedoch nicht wesentlich bei respiratorischen Alkalosen, die durch freiwillige Hyperventilation zustande kamen.

Die Einstellung der pH-Differenzen zwischen Außenmedium und Zellen erfolgt offensichtlich nicht in allen Geweben in gleicher Weise. So fanden ADLER et al. (1) bei Untersuchungen am isolierten Rattendiaphragma, daß

zunehmende Alkalisierung des Außenmediums (pH über 7.55) eine proportionale Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration der Zellen zur Folge hat. Säuerung führte hingegen erst dann zur Abnahme des zellulären pH-Wertes, wenn entweder der pCO_2 auf über 70 mm Hg gesteigert, oder die Bikarbonatkonzentration auf weniger als 7 mval/l vermindert worden war (pH = 7.0). Dieses Pufferplateau konnten wir an Erythrozyten nicht beobachten. Wir konnten damit Befunde von BATTAGLIA et al. (4) bestätigen.

Es wurde bereits vielfach darauf hingewiesen, daß Wasserstoffionenverschiebungen an Zellmembranen von Änderungen der Elektrolytverteilungen zwischen Zellinnerem und Außenmedium begleitet werden (VAN SLYKE et al. (49), v. BUBNOFF und RIECKER (8), PLATTS and GREAVES (34), GIEBISCH und BERGER (21), ELKINTON et al. (17), BROWN and GOOTT (7), GRANTHAM und SCHLOERB (44)). Nach der Konzeption von DONNAN verhalten sich dabei die Kationen umgekehrt wie die Anionen. Die Verteilung von Wasserstoff-, Chlor- und Bikarbonationen wurden von VAN SLYKE et al. (49) quantitativ untersucht. PLATTS and GREAVES (34) fanden bei der indirekten pH-Bestimmung von Erythrozyten mittels Chloridverteilung keine Unterschiede zur direkten pH-Messung. Von ELKINTON (17) et al. wurde über signifikante intrazelluläre Natriumzunahmen bei respiratorischen Alkalosen berichtet.

Uns fiel auf, daß renale Azidosen mit Hyperkaliämie in Hinsicht auf den Plasma-pH-Wert relativ große pH-Differenzen aufwiesen. Wahrscheinlich sind Umverteilungen von Elektrolyten zwischen Intrazellulärraum und Außenmedium mitverantwortlich für die große Schwankungsbreite des Reaktionsgefälles bei dekompensierten metabolischen Azidosen (vergleiche Tabelle 6 und Abbildung 2). Untersuchungen des Reaktionsgefälles bei Hyperkaliämien mit gleichen pH-Werten im Plasma könnten zur Klärung dieser Frage beitragen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Methode von ANDERSEN et al. wurde in der Weise abgewandelt, daß getrennte Bestimmungen der pH-Werte von Blutplasma und Erythrozytensediment im Kapillarblut durchgeführt werden können.

Im Plasma wurden um durchschnittlich 0.01 Einheiten höhere pH-Werte gemessen als im entsprechenden Vollblut. Diese Differenzen sind im Wesentlichen durch das unterschiedliche Verhalten der Meßproben bei der elektrometrischen Bestimmung des pH-Wertes bedingt. Der endgültige pH-Wert von haemolysierten Erythrozyten kann erst 75 Sekunden nach Meßbeginn abgelesen werden.

Untersuchungen an 42 Gesunden ergaben einen mittleren pH-Wert des Erythrozytensedimentes von 7.19. Die mittlere pH-Differenz lag bei 0.22 pH-Einheiten (Quotient r = 0,60). Diese Befunde stimmen gut mit Werten überein, die aus arteriellem und zum Teil aus Kubitalvenenblut gewonnen wurden.

pH-Differenzen von Gesunden und Kranken mit kompensierten Störungen des Säure-Basen-Haushaltes und solche von Kranken mit dekompensierten Alkalosen bzw. Azidosen waren nicht verschieden, wenn die Plasma-pH-Werte übereinstimmten. Das Reaktionsgefälle wird demnach wesentlich vom Plasma-pH bestimmt. Aus der Kenntnis des Erythrozyten-pH ergibt sich keine Möglichkeit zu weiteren Differenzierungen bei der Einteilung von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes.

Abhängig vom Plasma-pH ist das Reaktionsgefälle bei dekompensierter Azidose signifikant vermindert (pH-Plasma 7.18 - 7.26; metabolische Azidose: Differenz 0.19; respiratorische Azidose: Differenz 0.15). Bei dekompensierter Alkalose ist sie signifikant vergrößert (pH-Plasma: 7.54 - 7.62; metabolische Alkalose: Differenz 0.30; respiratorische Alkalose: Differenz 0.32).

Bei akuten respiratorischen Änderungen des Säure-Basen-Haushaltes stellt sich das Reaktionsgefälle kontemporär mit dem pH-Wert des Plasma ein. Im Hyperventilationsversuch ist das Ausmaß seiner Zunahme geringer als bei länger bestehenden Alkalosen.

Zwischen dem Logarithmus des Reaktionsgefälles und dem Plasma-pH läßt sich statistisch eine gute lineare Beziehung herstellen. Demzufolge nimmt die pH-Differenz mit wachsendem Plasma-pH exponentiell zu ($dpH = e^{1,439 \cdot pH\text{-Plasma} - 12,151}$). Dieser Befund wird durch experimentelle Untersuchungen an oxygeniertem Kubitalvenenblut bestätigt.

Das von uns beobachtete Verhalten des Reaktionsgefälles steht im Wesentlichen in Einklang mit der Konzeption von DONNAN hinsichtlich der Ionenverteilung an selektiv permeablen Membranen. Die theoretisch geforderte Wasserstoffionenverteilung wird jedoch durch verschiedene Faktoren variiert. An Erythrozyten läßt sich kein intrazelluläres Pufferplateau nachweisen, welches von REIMAN an Rattenzwerchfellen beobachtet wurde.

Der Vergleich unserer Ergebnisse mit Befunden, die an anderen Körperzellen erhoben wurden, zeigt, daß das Verhalten von Erythrozyten nur bedingt als repräsentativ für andere Zellen angesehen werden darf.

LITERATURVERZEICHNIS

1 ADLER, S., A. ROY and A.S. RELMAN:
Intracellular acid - base regulation.
I. The response of muscle cells to changes in CO_2 tension or extracellular bicarbonate concentration.
II. The interaction between CO_2 tension and extracellular bicarbonate in the determination of muscule cell pH.
J. Clin. Invest. 44 : 8, 21 (1965)

2 ANDERSEN, O.S.:
The Acid-Base Status of the Blood.
2. Ed. Copenhagen : Munksgaard (1964)

3 AUSTIN, W.H.:
Acid-Base balance. A review of current approaches and techniques.
Am. heart J. 69 : 691 (1965)

4 BATTAGLIA, F.C., R.E. BEHRMAN, A.E. HELLEGERS and BATTAGLIA J.D.:
Intracellular hydrogen ion concentration changes during acute resp. acidosis and alkalosis.
J. Pediat. 66 : 737 (1965)

5 BRACKETT jr. N.C., J.H. COHEN and W.B. SCHWARTZ:
Carbon dioxide titration curve of normal man. Effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid-base equilibrium.
New Engl. J. Med. 272 : 6 (1965)

6 BROMBERG, P.D., J. THEODORE, E.D. ROBIN and W.N. JENSEN:
Human Erythrocyte pH with special reference to intracellular acidosis in hereditary spherocytosis.
J. Clin. Invest. 42 : 1349 (1962)

7 BROWN jr. E.R. and B. GOOTT:
Intracellular hydrogen ion changes and potassium movement.
Amer. J. Physiol. 204 : 765 (1963)

8 BUBNOFF, M. von, und G. RIECKER:
Über die intrazelluläre Wasserstoffionenkonzentration und das intra-extrazelluläre Reaktionsgefälle. Untersuchungen an Erythrozyten.

Klin. Wschr. 39 : 23 (1961)

9 BUTLER, T.C.:
The use of DMO - 2 C^{14} (5, 5 Dimethyl-2, 4-Oxazolidinedione-2-C^{14}) and Inulin-Carboxyl-C^{14} for measurement of intracellular pH.

Atomlight, (New England Nuclear corp.) 35 : 12 - 14 (1964)

10 CALDWELL, P.C.:
Intracellular pH

Int. Rev. Cytol. 5 : 229 - 277 (1956)

11 CARTER, N.W.:
Direct Measurement of intracellular pH with glass microelectrodes.

Clin. Res. 9 : 177 (1961)

12 CONWAY, E.J. and M. DOWNEY:
pH values of the yeast cell.

Biochem. J. 47 : 355 (1950)

13 CHAPLIN, H. and P.L. MOLLISON:
Correction für plasma trapped in the red cell column fo the haematocrit.

Blood, J. of Haematol. 7 : 1227 (1952)

14 DEANE, N. and H.W. SMITH:
The apparent first dissoziation constant p K'_1, of carbonid acid in the human erythrocyte.

J. Biol. Chemist. 227 : 101 (1957)

15 DILL, T.B., H.T. EDWARDS and W.V. CONSOLAZIO:
Blood as a physicochemical system.

J. Biol. Chem. 118 : 635 - 648 (1937)

16 DONNAN, F.G.:
Theorie der Membrangleichgewichte und Membranpotentiale bei Vorhandensein von nicht dialysierenden Elektrolyten. Ein Beitrag zur physikalisch-chemischen Physiologie.

Zeitschrift für Elektrochemie 17 : 572 (1911)

17 ELKINTON, J.R., R.B. SINGER, E.S. BARKER and J.K. CLARK:
Effects in man of acute experimental resp. alkalosis and acidosis an ionic transfers in the total body fluid.

J. Clin. Invest. 34 : 1671 - 1690 (1955)

18 FITZSIMONS, E.F. and J. SENDROY jun.:
Distribution of Elektrolytes in Human Blood.

J. Biol. Chem. 236 : 1595 (1961)

19 GAMBINO, S.R.:
Comparisons of ph in human arterial, venous, and capillary blood.

Am. J. Clin. Path. 32 : 298 - 300 (1959)

20 GAMBINO, S.R.:
Heparinized vacuum tubes for determination of plasma pH, plasma, CO_2-content, and blood oxygen saturation. With an extensive discussion of pH methodology.

Am. J. Clin. Path. 32 : 285 (1959)

21 GIEBISCH, G., L. BERGER and R.F. PITTS:
The extrerenal response to acute acid-base disturbances of respiratory origin.

J. Clin. Invest. 34 : 231 (1955)

22 GLEICHMANN, U., H.v. STUCKRAD und M. ZINDLER:
Methode zur Bestimmung des intrazellulären Säurebasen-Haushaltes (pH, pCO_2, Std. HCO_3^-, BE) in Erythrozyten.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 283 : 43 - 55 (1965)

23 GLEICHMANN, U., H.v. STUCKRAD und M. ZINDLER:
Intrazellulärer Säurebasen- und Elektrolythaushalt. Experimentelle und klinische Untersuchungen an Erythrozyten.

Zeitschrift ges. exp. Med. 139 : 255 (1965)

24 GOLDRING, R.M., H.O. HEINEMANN, P.J. CANNON, B.R. MELLIUS, R.P. AMES, J.H. LARAGH and A.P. FISHMAN:
Intracellular pH in the regulation of ventilation.

J. Clin. Invest. 42 : 936 (1963)

25 GRAM, H.C.:
Composition and physical proporties of normal human blood: a compilation of values from the literature.

Am. J. Med. Sci. 168 : 511 (1924)

26 HILPERT, P., R.G. FLEISCHMANN, D. KEMPE and H. BARTELS:
The bohr effect related to blood and erythrocyte pH.

Am. J. Physiol. 205 : 337 (1963)

27 KAUFMANN, W., J. KÖMPF und F. DÜRR:
Wasserstoffionenkonzentration von Erythrozyten im Capillarblut von Gesunden und Kranken mit Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes.

Zeitschrift für die ges. exp. Medizin 142 : 57 - 68 (1967)

28 KEYS, A., F.G. HALL and E.S. GUZMAN BARRON:
The position of the oxygen dissociation curve of human blood at high altitude.

Am. J. Physiol. 115 : 292 (1936)

29 KIBLER, R.F., R.P. O'NEILL and D.E. ROBIN:
Intracellular acid base relations of dog brain with reference to the extracellular volume of the brain.

J. Clin. Invest. 41 : 1371 (1962)

30 LINDER, A.:
Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure.

4. unveränderte Auflage, Basel und Stuttgart: Birkhäuser Verlag (1964)

31 MANFREDI, F.:
Calculation of total body intracellular pH in normal human subjects from the distribution of 5, 5-dimethyl-2, 4-oxyzolidinedione (DMO).

The Journal of Laboratory and Medicine 61 : 1005 (1963)

32 NETTER, H.:
Theoretische Biochemie.

Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (1959)

33 NISHIDA-ETSURO:
I. The pH-determination of the contents of erythrozytes.
II. The pH of the contents of human erythrozytes and its temperature coefficients.

J. Physiol. Soc. Jap. 19 : 38 (1957)

The pH-determination of the contents of erythrozytes.
III. On the change in the pH of the contents of erythrozytes following the change of the plasma pH.

J. Physiol. Soc. Jap. 19 : 45 (1957)

34 PLATTS, M.M. and M.S. GREAVES:
The composition of the blood in respiratory acidosis.

Clin. Sci. 16 : 695 (1957)

35 PURCELL, M.K., M.G. STILL, T. RODMANN and H.P. CLOSE:
The determination of the pH of hemolyzed packed red. cells from arterial blood.

Clin. Chemist. 7 : 536 - 541 (1961)

36 ROBIN, E.D., J.R. WILSON and P.A. BROMBERG:
Intracellular acid-base relations and intracellular buffers.

Ann. New York Acad. Sc. 92 : 539 - 546 (1961)

37 ROBIN, E.D., J.R. WILSON and P.A. BROMBERG:
The determination of intracellular pH in normal human subjects.

J. Clin. Invest. 40 : 1076 (1961)

38 ROSENTHAL, T.B.:
The effects of temperature on the pH of blood and plasma in vitro.

J. Biol. Chem. 173 : 25 - 30 (1948)

39 SEMPLE, S.J.G.:
Observed pH-differences of blood and plasma with different bridge solutions.

J. Appl. Physiol. 16 : 576 - 577 (1961)

40 SEVERINGHAUS, J.W., M. STUPPEL and A.F. BRADLEY:
Accuracy of blood pH and pCO_2 determinations.

J. Appl. Physiol. 9 : 189 - 196 (1956)

41 SIGGAARD-ANDERSEN, O., K. ENGEL, K. JÖRGENSEN and P. ASTRUP:
A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood.

Scand. J. Clin. Invest. 12 : 172 - 176 (1960)

42 SOMMERKAMP, H. und K. BOMKE:
Zur Analyse des intrazellulären Säure-Basen-Gleichgewichtes. Untersuchungen an Erythrozyten.

Klin. Woch. Schr. 8 : 392 (1964)

43 SCHLOERB, P.R. and J.J. GRANTHAM:
Intracellular pH-measurement with tritiated water, Carbon 14-labeled 5, 5 dimethyl-2, 4-oxyzolidinedione, and Chloride - 36.

J. Lab. Clin. Med. 65 : 669 - 676 (1965)

44 SCHLOERB, P.R. and J.J. GRANTHAM:
Intracellular pH and muscle elektrolytes in metabolic alkalosis from loss of gastric juice.

Surgery 56 : 144 - 150 (1964)

45 SCHWAB, M.:
Die methodischen Grundlagen der Blut-pH-Messung.

Klin. Wochenschr. 36 : 349 (1958)

46 SCHWARZT, W.B. and A.S. RELMAN:
A critique of the parameters used in the evaluation of acid base disorders.

New England J. Med. 268 : 1382 (1963)

47 ULMER, W.T., G. THEWS und G. REICHEL:
Klinische Anwendbarkeit der Mikroanalysenmethode zur Bestimmung des Sauerstoff- und Kohlensäuredruckes in arteriellem Blut aus heparinisierten Kapillaren.

Verh. dtsch. ges. inn. Med. 69 : 670 (1963)

48 VAN SLYKE, D.D., A.B. HASTINGS, C.D. MURRAY and J. SENDROY jr.:
Studied of Gas and Electrolyte equilibria in blood.
VIII. The distribution of hydrogen, chloride and bicarbonate ions in oxygenated and reduced blood.

J. Biol. Chem. 65 : 701 (1925)

49 VAN SLYKE, D.D., H. WU and F.C. Mc LEAN:
Studies of gas and electrolyte equilibria in the blood.
V. Factors controlling the electrolyte and water distribution in the blood.

J. Biol. Chem. 56 : 765 - 849 (1923)

50 WADDEL, W.J. and T.C. BUTLER:
Calculation of intracellular pH from the distribution of 5, 5-dimethyl-2, 4-oxazolidinedione (DMO). Application to the sceletal muscle of the dog.

J. Clin. Invest. 38 : 720 - 729 (1959)

51 WARBURG, E.J.:
Studies on carbonic acid compounds and hydrogen ion activities in blood and salt solutions.
A contribution to the theory of the equation of Lawrence, J. Henderson and K.A. Hasselbalch.

Biochem. J. 16 : 153 - 340 (1922)

52 WEBER, E.:
Grundriß der Biologischen Statistik.

6. Auflage Stuttgart: Gustav Fischer Verlag (1967)

Für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, sowie die zeitraubende und großzügige Unterstützung bei den praktischen Untersuchungen und der theoretischen Ausarbeitung danke ich Herrn Oberarzt Professor Dr. Werner Kaufmann recht herzlich.

Lebenslauf

Als einziges Kind des damaligen Lehrers Erwin Kömpf und seiner Ehefrau Frieda geb. Goßger, wurde ich, Jost Kömpf, am 2. Juli 1941 in Stuttgart geboren. Die Schule besuchte ich in Renningen, Weil der Stadt und Stuttgart, wo ich am 24. Februar 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung des Grundwehrdienstes nahm ich im Sommersemester 1961 mein Medizinstudium an der Universität Tübingen auf. Am 6. April 1962 legte ich die naturwissenschaftliche, am 11. Oktober 1963 die ärztliche Vorprüfung ab. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 27. Juli 1967.

Meine im Januar 1964 an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen unter Leitung von Herrn Oberarzt Professor Dr. W. Kaufmann begonnene Dissertation beendete ich im November 1968.